

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2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 袴塚 高志

令和3（2021）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 袴塚高志・合田幸広	9
	／ 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.	健康食品として流通するカスカラサグラダ及びフラングラ皮製品の 基原種と成分について	
	国立医薬品食品衛生研究所 丸山卓郎	20
3.	ソズクの化学成分に関する研究	
	安田女子大学薬学部 大塚英昭	29
4.	dimethyldithiodenafil 及び desmethylnpiperazinyll propoxy- sildenafil 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	34
C.	<u>食薬区分の量的規制に関する研究</u>	
5.	トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品における Huperzine A の定量分析	
	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・	43
	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>	
6.	センソウトウ(トウゲシバ)の成分本質(原材料)の分類変更に関する調査	
	国立医薬品食品衛生研究所 内山奈穂子・袴塚高	51
	志 / 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	85

「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 7 品目及び化学物質等 13 品目の本質について文献調査等を行った。その結果、20 品目すべてについて、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、その旨を調査結果と共に報告した。

また、専ら医薬品であるカスカラサグラダ及びフラングラ皮を使用と表示された健康食品の流通が認められたことから、実態調査のため、塩基配列解析による種同定と LC/MS による成分組成解析を行ったところ、それぞれに特徴的なクロマトグラムが得られ、表示通りの原料を含むことが確認された。

さらに、沖縄に産するレンブクソウ科（スイカヅラ科）植物であるソクズ (*Sambacus chinensis*) について、アシタバとソクズの若葉がよく似ており、近年、沖縄においてソクズの青汁がアシタバジュースとして販売され健康被害が報告されていることから、ソクズの化学成分について検討した。その結果、本植物の葉部より数種類の青酸配糖体が単離され、これを青汁ジュースとして飲用することは危険であると考察された。

また、強壮用健康食品への添加が危惧される ED 治療薬類縁化合物 dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperazinyl propoxysildenafil の流通に備え、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。

さらに、トウゲシバ (*Huperzia serrata*)（ヒゲノカズラ科）は、全草がセンソウトウの名称で、「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、トウゲシバエキス含有健康食品として流通しているが、その含有成分であるアルカロイド Huperzine A によって吐き気や発汗に至った事例が報告されており、イタリアでトウゲシバエキス含有ダイエット用ハーブとの因果関係が疑われる薬物誘発性肝障害と診断された事例も報告されていることから、市販のトウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品について UHPLC-PDA-MS を用いて Huperzine A の定性分析および定量分析を試みた。得られた定量結果と製品記載の摂取方法から、1 日あたりの Huperzine A 摂取量を算出した結果、一日の最大摂取量は 5~691 μ g/day の範囲に相当することが明らかになった。

そこで、セントウソウについて既報の薬理作用や毒性情報などを調査し、現在の非医リストか

ら専ら医リストへの移行の可能性について検討した。その結果、センソウトウの含有成分として報告のあった 119 化合物中 113 化合物がアルカロイドであり、そのうち 4 成分 (lycopodine, lycocotnine, huperzine A, huperzine B) の急性毒性を調査した結果, lycopodine 及び huperzine B は劇薬相当, huperzine A は毒薬相当であった。以上の調査結果から、センソウトウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考察された。

研究分担者

合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所
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

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、その判断例が令和 3 年 5 月 12 日薬生監麻発 0512 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示の一部改正について」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

監視指導・麻薬対策課（監麻課）と密接に連携し、専医リスト・非医リストに例示されていない成分本質（原材料）について、都道府県の薬務課を通じて事業者より厚生労働省へ照会された場合は、医薬品としての使用実態、麻薬様作用、薬理活性等を調査し、専ら医薬品に分類すべきであるか注意深く検討する必要がある。また、無承認無許可医薬品流通の監視を念頭に、グレーゾーンにある成分本質について予め調査・分析を進めることにより、迅速に監視・指導できる体制を整える必要がある。さらに、近年、原材料を高濃度に濃縮して製造する健康食品が見受けられることから、従前の研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。

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、「健康食品として流通するカスカラサグラダ及びフラングラ皮製品の基原種と成分について」の研究として、カスカラサグラダ及びフラングラ皮を原料と表記している健康食品について、これらの製品の実態把握を目的に、塩基配列解析による原料植物の鑑別及びLC/MS分析による、アントラキノン類の組成解析を行った。なお、カスカラサグラダ及びフラングラ皮は、それぞれ、*Frangula purshiana* (Syn.: *Rhamnus purshiana*) 及び *F. alnus* (Syn.: *Rhamnus frangula*; 和名 セイヨウイソノキ) の樹皮由来の生薬であり、カスカラサグラダは、日局7 (第二部) 及び日局8に収載されており、現在でも、European Pharmacopoeia 及び US Pharmacopoeia に収載されている。センナと同様に、瀉下目的で使用される西洋生薬としてカスカラサグラダ及びフラングラ皮が知られており、これらの生薬も、cascarosides や glucofrangulins などのアントラキノン類を含有しており、センナと同様の機序により瀉下作用を発揮すると考えられる。

また、「ソズクの化学成分に関する研究」として、ソズクの成分検索を行った。なお、ソズク (蒴藋 *Sambucus chinensis*) はレンプクソウ科 (以前はスイカズラ科とされていた) ニワトコ属の多年草で、本州から九州、沖縄まで分布し、東南アジア等でも普通に分布しているが、これらは近縁種と言われて、大変変種の多いことでも知られている。アシタバとよく似ており、近年、沖縄において本植物の青汁がアシタバジュースとして販売され健康被害が報告されている。

さらに、「dimethyldithiodenafil 及び desmethyldithiodenafil propoxysildenafil 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、dimethyldithiodenafil 及び desmethyldithiodenafil propoxysildenafil の

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

「食薬区分の量的規制に関する研究」では、「トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品における Huperzine A の定量分析」として、市販のトウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品についてその安全性を確認するため UHPLC-PDA-MS を用いて定性分析を行うとともに、Huperzine A の定量分析を試みた。なお、ヒゲノカズラ科植物であるトウゲシバ (*Huperzia serrata*) は、全草がセンソウトウの名称で、非医リストに掲載されており、認知・記憶機能の改善や記憶・学習能力の向上の目的で、トウゲシバエキス含有健康食品として広く流通している。また、Huperzine A は *H. serrata* より 1986 年に上海薬物研究所の Liu らによって単離・構造決定されたアルカロイドであり、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有している。さらに、NMDA 型グルタミン受容体拮抗作用が示され、アルツハイマー型認知症治療薬として期待が持たれ研究がすすめられていた。一方、マウスに対する比較的強い致死活性があることから、Huperzine A が含まれる健康食品を過剰摂取した際に健康被害を引き起こす可能性が考えられる。

「食薬区分リストの整備に関する研究」では、「センソウトウ (トウゲシバ) の成分本質 (原材料) の分類変更に関する調査」として、現在非医リストに分類されているセンソウトウについて、既報の薬理作用や毒性情報などを精査し、非医リストから専ら医リストへの移行の可能性について検討するための基礎的調査を行った。

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 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

「健康食品として流通するカスカラサグラダ及びフラングラ皮製品の基原種と成分について」では，医薬基盤・健康・栄養研究所・薬用植物資源研究センター・北海道研究部より譲り受けたカスカラサグラダ及びセイヨウイソノキ標準植物試料，及び，インターネット上の販売店より購入した健康食品製品，並びに，参考試料として，松浦薬業株式会社より譲り受けた生薬として使用されるカスカラサグラダを用い，ゲノム DNA を抽出し，ITS 領域及び葉緑体 DNA の *trnH-psbA* 領域を含む DNA を，PCR により増幅した．PCR 産物を精製した後，塩基配列を決定し，塩基配列の整列は，ClustalW により行った．また，各試料をミキサーミルで粉碎し，粉末にメタノールを加えて振とう抽出を行った．抽出液を遠心し，上清を試料溶液として LC/MS 分析に供した．

また，「ソズクの化学成分に関する研究」では，沖縄県中頭郡本部町で採集したソズク (*S. chinensis*) の地上部 (5.45 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，液滴向流クロマトグラフ (DCCC)，高速液体クロマトグラフ (HPLC) で精製して 8 種の化合物を得た．

さらに，「dimethyldithiodenafil 及び desmethyldithiodenafil 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 dimethyldithiodenafil 及び desmethyldithiodenafil 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

「トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品における Huperzine A の定量分析」では、インターネットで販売されているトウゲシバエキスまたは Huperzine 含有健康食品を検体とし、ミキサーミルにて粉碎した後、得られた粉末試料を MeOH にて抽出し、LC-PDF-MS 分析に附した。

B-4 食薬区分リストの整備に関する研究

「センソウトウ(トウゲシバ)の成分本質(原材料)の分類変更に関する調査」では、センソウトウ(トウゲシバ)の1)成分本質(原材料)の概要:植物・動物等由来,2)含有成分等に関する情報,3)成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報,4)含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報,5)食経験に関する情報,6)成分本質の安全性に関する情報,7)含有成分等の安全性に関する情報,8)諸外国における評価と規制に関する情報について、文献、各種公定書やデータベースなどを参考とし、調査を行った。

(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、20件の調査依頼があり、そのうち、7件が天然物(そのうち新規5件)、13件が化学物質等(そのうち新規8件)であった。

新規に調査依頼のあった天然物のうち、キバナオランダセンニチの葉・花・茎葉、ガルシニア・インディカの果皮、ソリザヤノキの樹皮及びエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)については、成分本質自体あるいは含有成分の毒性、医薬品としての使用実態、食経験等に関する調査結果より、医薬品に該当しない

と判断して差し支えないと考察した。

ただし、同属植物のガルシニア・カンボジアについて、平成14年3月7日に「ガルシニア抽出物を継続的に摂取する健康食品に関する情報提供について」(食発第0307001号通知)が発出され、「過剰摂取を控える旨の注意喚起を表示や説明書等により、当該食品を利用する消費者に見易く且つわかりやすく行うこと。」等が通知されている。幸い我が国ではガルシニアパウダーによる健康被害情報を報告されていないが、近年、海外においては多くの健康被害情報が報告されており、ガルシニア・インディカの主な含有成分(ヒドロキシクエン酸、Garcinol等のベンゾフェノン類、アントシアニン類)はガルシニア・カンボジアと共通していることを鑑み、ガルシニア・カンボジアと同様の注意喚起を実施する必要があるか検討する必要があるものと思われる。

また、EFEの原料であるマオウは専医リストに収載され、海外においても注意を要する素材として扱われている。今回申請のあった製品を、申請者以外の事業者が製造した場合、今回と同等の安全性が保証されるとは限らないため、EFEを独立の品目として一般化して非医リストに収載することは妥当ではないと考察した。

同じく新規に調査依頼のあったキュウリ抽出物については、個別の製品(加工食品、中間加工品)であるため、食薬区分WGにおける議論の対象ではないと考察した。

ゴマについて、種子、種子油、根は既に非医リストに収載されているが、新たに葉及び地上部の食薬区分判断の申請があった。ゴマの葉及び地上部に関する毒性、医薬品としての使用実態、食経験等に関する調査結果より、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

専医リストに既収載のブクリョウについては、食薬区分見直しに関する申請があったが、我が国においてほとんど食品として利用されず、専ら医薬品目的に使用されており、専医に

留め置くことが妥当と考察した。

次に、調査依頼のあった化学物質等のうち、ジオスゲニン、酸化亜鉛、エルゴチオネイン、ベータヒドロキシ酪酸及びテアクリンについては、成分本質自体あるいは含有成分の毒性、医薬品としての使用実態、食経験等に関する調査結果より、安全性に特段の問題はなく、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

ホスファチジルイノシトールについては、提出されたデータが、大豆より抽出精製したレンチンに酵素処理を行い、ホスファチジルイノシトールを濃縮精製したものについて検討されたものであり、ホスファチジルイノシトールそのものに関するデータではないため、この点の扱いについて WG における議論が必要であると思われた。

還元型グルタチオンについては、日本薬局方収載のグルタチオンと同一のものであり、グルタチオンは国内で医療用医薬品としての使用実態があり、既に専医リストに収載されているため、還元型グルタチオンも医薬品に該当すると判断することが妥当と考察した。

この他に、専医リストに既収載のグルタチオン、1-デオキシノジリマイシン、タウリン、γ-オリザノール、S-アデノシル-L-メチオニンについて、食薬区分見直しに関する申請があった。グルタチオン、タウリン、γ-オリザノール、S-アデノシル-L-メチオニンについては、日本あるいは海外にて医療用医薬品成分として使用実績があり、食薬区分の見直しを行うべき新たな知見が生じたわけではなかったため、いずれも専医リストに留め置くことが妥当と考察した。1-デオキシノジリマイシンについては、血糖降下作用、脂肪蓄積抑制作用が報告されており、これらは医薬品として規制する必要があるものと考えられるため、専医リストに留め置くことが妥当と考察した。

また、化学物質等として新規に食薬区分判断の申請があったもののうち、1物質はED治療薬

類似物質であるピリミデナフィルであった。ピリミデナフィルは、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され、実際にシルデナフィルの約 3.2 倍のホスホジエステラーゼ 5 阻害活性があることが報告されていた。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察した。

これらの情報は、令和 2 年 6 月 16 日、同 7 月 14 日、同 9 月 25 日、同 12 月 15 日、令和 3 年 3 月 5 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、イリスやロクジョウ等、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

「健康食品として流通するカスカラサグラダ及びフラングラ皮製品の基原種と成分について」では、食薬区分上、医薬品相当と判断されているカスカラサグラダ及びフラングラ皮を原料に用いたと表記されている製品が多数見受けられたことから、当該製品を購入し、遺伝子解析及び LC/MS 分析を行った。その結果、生薬の規格外品の中に、別種基原のものが存在したものの、健康食品製品は、表示通りカスカラサグラダ及びセイヨウイソノキを原料としていることが確認された。LC/MS 分析の結果からは、それぞれの植物から報告されているアントラキノン類と推定されるピークが複数確認された。

カスカラサグラダとセイヨウイソノキは、遺伝子解析を行った 2 つの領域における配列の違いはわずかであったが、メタノールエキスの成分組成は、大きく異なっており、両者の区別には、遺伝子解析よりも成分化学的手法の方が有効であると思われた。これらの植物は、伝統的に下剤として使用されてきたものであり、これ

らを原料とする健康食品の摂取した場合、センナ及びハネセンナと同様に、様々な健康被害が発生する恐れがあり、注意が必要である。

「ソズクの化学成分に関する研究」では、ソズクより単離された化合物について核磁気共鳴スペクトルを中心とする機器分析を行い、文献未報告の (3*S*, 5*R*, 6*S*, 9*R*)-megastigman-5, 6-epoxy-3, 9-diol 9-*O*- β -D-glucopyranoside に加えて、(6*R*, 7*E*, 9*R*)-megastigma-4, 7-dien-9-ol *O*- β -D-glucopyranoside, (6*R*, 7*E*, 9*R*)-megastigman-3-on-9-ol *O*- α -L-arabinopyranosyl(1'' $\rightarrow$ 6')- β -D-glucopyranoside, citroside B, actindioionoside, prunasin, lucumin 及び demethylalangiside と同定した。このうち prunasin 及び lucumin は青酸配糖体であり、加熱などの適切な処理を施さない限り食用に供することは問題があると思われた。

さらに、「dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperaziny propoxysildenafil の LC-PDA-MS 分析について」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 dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperaziny propoxysildenafil の標準品を購入し、各種機器分析データ及び分析法をまとめた。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。

C-3 食薬区分の量的規制に関する研究

「トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品における Huperzine A の定量分析」では、定性分析として、トウゲシバエキスまたは Huperzine 含有健康食品 13 種の UHPLC-PDA-MS のクロマトグラムを確認した。このうち 12 サンプルより Huperzine A が検出された。

定量分析においては、UV 310 nm でのクロマトグラムにおいてピーク分離は十分であったので、このクロマトグラムを用いてピーク面積

を算出し定量分析を行ったところ、. 一日の最大摂取量が 5~691 μ g/day の範囲に相当することが明らかになった。今回の分析に供した検体の中では、Huperzine A の一日最大摂取量が中華人民共和国薬典において設定されている上限値を上回るものが 1 検体存在し、注意が必要であると思われた。

C-4 食薬区分リストの整備に関する研究

「センソウトウ(トウゲシバ)の成分本質(原材料)の分類変更に関する調査」では、センソウトウ(トウゲシバ)に多くのアルカロイドが含まれていることを確認し、そのうち、4 成分の急性毒性を調査した結果、lycopodine 及び huperzine B は劇薬相当、huperzine A は毒薬相当であった。また、lycopodine, huperzine A 及び huperzine B は痙攣や呼吸抑制等、lycoctonine は運動失調など中枢神経作用が観察されており、センソウトウは、「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」に該当するものとして、専ら医リストに移行することが妥当であると考察された。

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。

専ら医薬品であるカスカラサグラダ及びフラングラ皮を使用と表示した健康食品の流通が認められたことから、実態調査のため、塩基配列解析による種同定と LC/MS による成分組成解析を行ったところ、表示通りカスカラサグラダ及びフラングラ皮を原料としていることが分かった。

沖縄において、その青汁がアシタバジュースとして販売され、健康被害が報告されているソズクについて成分検索を行ったところ、本植物葉部 5.45 Kg より 2 g と大量の青酸配糖体 prunasin が単離され、本植物若葉を青汁ジュースとして飲用するのは甚だ危険であると考えられた。

強壮用健康食品への添加が危惧される ED 治療薬類縁化合物 dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperazinyll propoxysildenafil の流通に備え、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。

トウゲシバエキスおよび Huperzine A 含有と表示した健康食品について定量分析したところ、中華人民共和国薬典収載の一日摂取量の上限値を上回るものが 1 検体存在した。また、今回分析に供したもの以外にも多くのトウゲシバエキスおよび Huperzine A 含有健康食品は現在流通していることから、今後さらにサンプルを増やし、定量分析を行う必要があるものと考えられた。

非医リストに分類されているセンソウトウ（トウゲシバ）について、既報の薬理作用や毒性情報などを調査し、センソウトウには多くのアルカロイドが含まれており、中には劇薬相当あるいは毒薬相当のものも存在し、センソウトウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考察された。

E. 研究発表 論文発表等

- 1) Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Usui A, Tomita N, Kanno H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu KI, Goda Y, Okuda H: Temperature-dependent formation of N-nitrosodimethylamine during the storage of ranitidine reagent powders and tablets., Chem. Pharm. Bull. 2020;68(10):1008-12.
- 2) Otsuka, H., Shitamoto, J., Sueyoshi, E., Matsunami, K., Takeda, Y.: A megastigmane glucoside from *Sambucus chinensis*. J. Med. Plants Stud., 9, 29-32 (2021).

学会発表等

- 1) 政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志, 合田幸広: 食薬区分照会に係る申請様式の整備について. 第 57 回全国衛生化学技術協議会年会 (2020. 11. 9, 誌上発表) 宮崎
- 2) Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu KI, Goda Y, Okuda H: Temperature-dependent formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) during the storage of ranitidine reagent powders and tablets. AAPS 2020 PharmSci 360 (2020. 10. 26-11. 5, online)
- 3) 辻本 恭, 小関良宏, 袴塚高志, 内山奈穂子: トウゲシバエキス含有健康食品中に含まれる Huperzine A の分析. 日本食品化学学会 第 26 総会・学術大会 (2020 年 8 月. 誌上開催)

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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生薬部長 袴塚高志

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所所長 合田幸広

研究分担者 安田女子大学薬学部教授 大塚英昭

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、依頼のあった天然物由来 7 品目及び化学物質等 13 品目の本質について文献調査等を行った。その結果、20 品目すべてについて、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、その旨を調査結果及び考察とともに報告した。このうち、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：令和 2 年 3 月 31 日薬生発 0331 第 33 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」）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。なお、従来、本基準に別添として付されていた「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）

は、新たに発出された令和 2 年 3 月 31 日薬生監麻発 0331 第 9 号、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示」（例示通知）の別添として付されることとなり、その最新の改正は、令和 3 年 5 月 12 日薬生監麻発 0512 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示の一部改正について」となる。

分担研究者らは、平成 15 年度より、本研究班の前身である「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性等の評価に関する研究」において、平成 13 年 3 月 27 日付の「専ら医薬品リスト」に収載された 331 品目について、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性の評価に関する研究」として、これらの品目について

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、前述した令和3年5月発出の通知では、専ら医薬品として使用される成分本質は、352成分（植物由来246、動物由来21、その他85）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（橋本梧郎）
- 10：和漢薬百科図鑑（難波恒雄）

- 11：原色牧野和漢薬草大図鑑，北隆館
- 12：（原色）牧野植物大図鑑：北隆館
- 13：日本の野生植物，平凡社
- 14：園芸植物大辞典，小学館
- 15：世界の植物，朝日新聞社
- 16：中国薬典 2015

これらの参考文献のうち，①名称で規定する基原植物を確定するために，まず，日本の公定書である文献 1, 2 を優先した．次いで，和漢薬と考えられるものでは，医薬品の範囲に関する基準，別添 1 で参考文献に指定されている，文献 3, 4 での記載を優先し，次いで，10～16 等の記載内容等を考慮し，最も相応しいと考えられるものを選択した．また，欧米で用いられている生薬，ハーブについては，同様に別添 1 で記載のある 5, 6, 7, 8 の記載について優先的に考慮し，他文献も踏まえて最も相応しいと考えられるものを選択した．また，南米原産の植物（生薬，ハーブ）については 9 の記載を，主に参考とした．さらに，英名については，主に文献 5, 6 を参考とした．なお，局方での生薬の正名は，カタカナであるが，通知での生薬名は，参考情報であるので，基本的に，より情報が多い漢字で記載した．

③は，文献 1-2, 5, USP，新一般用漢方処方の手引き（じほう，通称新 210 処方），JAPIC の日本医薬品集（医療用，一般用）並びに，インターネット等の情報を参考にした．医薬品としての使用実態は，日本で医薬品並びにその成分として承認されている場合（新 210 処方の構成生薬である場合を含む），文献 5（Com E）や USP に収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 等に収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ツ（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ツ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して情報を収集した．

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，20 件の調査依頼があり，そのうち，7 件が天然物（そのうち新規 5 件），13 件が化学物質等（そのうち新規 8 件）であった．以下に，WG での議論が必要と考えられた品目について記す．まず，天然物に関して述べる．

キバナオランダセンニチの葉・花・茎葉について新規に食薬区分判断の申請があった．キバナオランダセンニチは，学名が *Acmella oleracea* (L.) R. K. Jansen であり，*Spilanthes oleracea* L. 及び *Spilanthes acmella* L. var. *oleracea* (L.) C. B. Clarke がそのシノニムであ

る。 *Spilanthes acmella* L. var. *oleracea* の母種である *Spilanthes acmella* (L.) L. はオランダセンニチと呼ばれ、The Plant List においては *Acmella oleracea* (L.) R. K. Jansen 及び *Spilanthes acmella* (L.) L. がそれぞれ Accepted Name となっていることより、キバナオランダセンニチとオランダセンニチは別の種として分けて考えた方が良いと思われる。キバナオランダセンニチの花のエタノールエキスについて、LD50 が 889mg/kg (Mouse, i. p.) と報告され、キバナオランダセンニチの主成分である Spilanthol の LD50 は 4378mg/kg (Mouse, oral) である。また、キバナオランダセンニチの全草は、米国ハーブ製品協会 (AHPA) による安全性クラス分類においてクラス 1 に分類されている。一方、キバナオランダセンニチは伝承薬として世界各地で使用され、消炎、消化促進、鎮痛（頭痛、歯痛）に適用されてきたが、国内外ともに医療用医薬品としての使用実態はない。また、キバナオランダセンニチは国内で葉がサラダ等で生食され、花・茎葉が香辛料として用いられ、さらに、ブラジルでも花・茎葉が香辛料として用いられている。以上の調査結果より、キバナオランダセンニチの葉・花・茎葉の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」（基準）に示された判断基準に該当するものもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

ガルシニア・インディカの果皮について新規に食薬区分判断の申請があった。ガルシニア・インディカの水抽出エキスについて、LD50 が 2000 mg/kg (Rat, oral) 以上と報告され、主成分である Garcinol は、単回投与急性毒性 (Rat oral) が 2000 mg/kg まで副作用を発生しないと報告されている。一方、ガルシニア・インディ

カはアーユルヴェーダ医学において伝統的に、痛み、腫瘍、皮膚炎、心臓疾患、下痢、赤痢、中耳炎の治療や消化促進のために使用されてきたが、現在、国内外で医薬品としての使用実態はない。また、国内に食経験は知られていないが、インドにおいて果肉が生食され、また、シロップやジャムに加工されて食用に利用され、果皮はタマリンドやレモンの代用の調味料として料理に用いられ、そのエキスは飲料や調味料として使用されている。以上の調査結果より、ガルシニア・インディカの果皮の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」（基準）に示された判断基準に該当するものもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。ただし、同属植物のガルシニア・カンボジアの果実・果皮・茎・種子・根・葉・花は非医に区分されているが、ガルシニア・カンボジアの果皮を水抽出したエキス製品（ガルシニアパウダー）について、国立医薬品食品衛生研究所においてラットに対する 1 年間の長期毒性試験を実施した結果、ラットの精巣に影響が認められ、これを受けて、平成 14 年 3 月 7 日に厚生労働省医薬局食品保健部長は「ガルシニア抽出物を継続的に摂取する健康食品に関する情報提供について」（食発第 0307001 号通知）を発出し、「過剰摂取を控える旨の注意喚起を表示や説明書等により、当該食品を利用する消費者に見易く且つわかりやすく行うこと。」等を通知している。幸い我が国ではガルシニアパウダーによる健康被害情報を報告されていないが、近年、海外においては多くの健康被害情報が報告されている。特に、2020 年 3 月 13 日にスペイン食品安全栄養庁が公表した「ガルシニア (*Garcinia gummi-gutta*) を原料として含有する食品サプリメントの摂

取に関連するリスクに関する報告書」及び2018年4月13日に韓国食品医薬品安全処が発出したガルシニア・カンボジア抽出物に対する摂取時注意喚起（「子供、妊婦および授乳婦は摂取を避けること」、「疾患や医薬品の服用がある時は専門家と相談すること」）は注意するべきである。ガルシニア・インディカの主な含有成分（ヒドロキシクエン酸, Garcinol 等のベンゾフェノン類, アントシアニン類）はガルシニア・カンボジアと共通していることを鑑み、ガルシニア・カンボジアと同様の注意喚起を実施する必要があるか検討する必要があるものと思われる。

ソリザヤノキの樹皮について新規に食薬区分判断の申請があった。ソリザヤノキ樹皮のメタノール抽出物について、LD50 が 2000 mg/kg (Mouse, oral) 以上と報告されている。ソリザヤノキ樹皮の主な含有成分として、フラボノイドやトリテルペン類及び Lapachol が知られ、Lapachol が LD50 として 487 mg/kg (Mouse, oral) を、 β -Sitosterol glucoside が LD50 として 62 mg/kg (Mouse, i.p.) を示す以外は、特に注意する毒性は報告されていない。 β -Sitosterol glucoside は多くの植物に含有されるサポニン化合物であり、今回示された静脈内注射における急性毒性は数字だけから判断すると劇薬に相当するが、これはサポニンの一般的な性質としての溶血性により強い毒性を示したものであり、問題視される必要は無いと考えられる。一方、ソリザヤノキの樹皮は、アーユルヴェーダ医学において、感染症治療、健胃、止血、強精剤等の適用で使用されているが、現在、国内で医薬品として使用実態はない。また、ソリザヤノキの樹皮について、国内外に食経験は知られてないが、国内でソリザヤノキの

成熟種子が木蝴蝶と称された中国茶として流通し、タイでは、未熟の若い莢が調理して食用とされている。以上の調査結果より、ソリザヤノキの樹皮の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」（基準）に示された判断基準に該当するものもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

キュウリ抽出物について新規に食薬区分判断の申請があった。本品は Q-ACTIN と呼ばれる個別の製品（加工食品、中間加工品）であるため、食薬区分 WG における議論の対象ではないと考えられる。また、その原材料であるキュウリは明らかに食品であるため、食薬区分 WG において議論する必要はないものと思われる。参考のため、個別製品である Q-ACTIN について検討したところ、本品は専医リストに掲載された成分を含有することなく、明らか食品を原材料とする加工食品であり、その加工食品に対する安全性も十分に評価され、米国 FDA より GRAS の評価を得ていることも考慮して、医薬品には該当しないと考えられた。

ゴマについて、種子、種子油、根は既に非医リストに掲載されているが、新たに葉及び地上部の食薬区分判断の申請があった。ゴマ地上部に関して、アルコールエキスの LD50 が 8900mg/kg (Mouse, oral), 石油エーテルエキスの LD50 が 8400mg/kg (Mouse, oral), n-ブタノール画分の LD50 が 8100mg/kg (Mouse, oral) とそれぞれ報告があり、また、ゴマ若葉に関して、LD50 が 2000mg/kg (Mouse, oral) と報告がある。一方、ゴマの葉及び地上部は伝承薬として世界各地で使用されてきたが、国内外ともに医療用医薬品としての使用実態はない。また、ゴマの葉について、我が国及びアフ

リカ、中国において料理として食経験があり、地上部についても、我が国において料理としての食経験が報告されている。以上の調査結果より、ゴマの葉及び地上部の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」（基準）に示された判断基準に該当するものもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

専医リストに既記載のブクリョウについて、食薬区分見直しに関する申請があった。ブクリョウは日本薬局方記載の生薬であり、マツホドというキノコの菌核に由来し、漢方薬の原料として汎用され、一般用漢方製剤製造販売承認基準記載の294処方のうち94処方（32%）に配合されている。ブクリョウについては、我が国においてほとんど食品として利用されず、専ら医薬品目的に使用されてきた。以上のことから、ブクリョウは専医に留め置くことが妥当と考察した。

エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）について新規に食薬区分判断の申請があった。EFEは、麻黄水抽出エキスよりエフェドリンアルカロイドを除去して得たエキスであり、麻黄水抽出エキスを陽イオン交換クロマトグラフィーに供してエフェドリンアルカロイドを除去し、その溶出液を濃縮乾燥して調製したものである。EFEの原材料は多くの医療用漢方製剤に配合される生薬のマオウであり、その基原植物は *Ephedra sinica* Stapf である。EFEの2週間の反復毒性試験において、632 mg/kg bw/day (Mouse, oral) の投与期間中に死亡や衰弱した個体はおらず、外観の異常も観察されないと報告されている。また、EFEに関するヒト二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験において、末梢血液検査所見、血液生

化学所見、尿検査所見、心電図所見、自覚症状、身体所見の変化を比較評価したところ、いずれも重篤あるいは高度の有害事象は発生しないことが報告されている。そもそも、EFEの製造原料である麻黄水抽出エキスについて、LD50が93,200 mg/kg (Mouse, oral) であると報告されている。一方、EFEについて、国内外で医薬品としての使用実績はなく、また、国内外で食経験もない。以上の調査結果より、EFEの安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」（基準）に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。ただし、EFEの原料であるマオウは専医リストに記載され、海外においても注意を要する素材として扱われている。今回申請のあった製品を、申請者以外の事業者が製造した場合、今回と同等の安全性が保証されるとは限らないため、EFEを独立の品目として一般化して非医リストに記載することは妥当ではないと考察した。

次に、化学物質等について述べる。

ジオスゲニンについて新規に食薬区分判断の申請があった。ジオスゲニンはトリテルペン化合物であり、その配糖体であるサポニン類は主にヤマノイモ科ヤマノイモ属植物の根茎に含まれている。ジオスゲニンについて、LD50が8000mg/kg (Rat, oral) 以上、8000mg/kg (Mouse, oral) 以上、3564mg/kg (Rat, i. p.), 4872mg/kg (Mouse, i. p.) と報告されている。サポニン化合物は一般に溶血性、起泡性および魚毒性などの性質を持つことが知られ、ジオスゲニン配糖体についても同様の性質が報告されており、大量に摂取すると嘔吐を引き起こすとされている。一方、ジオスゲニン自体及びジオスゲニン配糖体に関する医薬品としての使用実態は知

られていないが、ジオスゲニン配糖体を含有するヤマノイモ (*Dioscorea japonica*) 及びナガイモ (*Dioscorea batatas*) は、日本薬局方に収載されるサンヤク (山薬) の基原植物であり、生薬サンヤクは牛車腎気丸、八味地黄丸などの漢方製剤に配合されている。我が国においてサンヤク自体に効能効果は付されていないが、主に、胃腸機能を高め、消化を助け、下痢を止め、便通を整え、また、強壯することを目的に配合される。さらに、海外においては、*Dioscorea nipponica* 水エキスから構成される Di-Ao-Xin-Xue-Kang (地奥心血康) が中国において 20 年以上心血管疾患治療薬として使用され、また、同薬は 2012 年にオランダにおいて承認され、販売されているが、安全性に関する懸念は特にないことが報告されている。他方、ジオスゲニン自体に関する食経験は報告されていないが、その配糖体であるサポニン類を含有するヤムイモはアフリカでは主食として食用に供され、ダイジョはアジアにおいて食用に供され、我が国においてもヤマノイモ及びナガイモが食用に供されている。以上の調査結果より、ジオスゲニン自体の安全性に特段の問題はなく、その配糖体を含むヤマノイモ属植物は国内外で広く食用に供されており、「医薬品の範囲に関する基準」(基準) に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

酸化亜鉛について新規に食薬区分判断の申請があった。酸化亜鉛は、亜鉛白、亜鉛華などの別名を持ち、白色顔料やゴム製造などに工業利用されると同時に、化粧水及び日焼け止めなどの化粧品に配合されている。酸化亜鉛について、LD50 が 7950mg/kg (Mouse, oral), 12045mg/kg (Rat, oral), 240mg/kg (Rat, i.p.)

と報告されている。また、酸化亜鉛は、米国 FDA による安全性評価において GRAS (Generally recognized as safe) の評価を得ている。一方、酸化亜鉛は、「軽度の皮膚病変の収れん・消炎・保護・緩和な防腐」を効能効果とする外皮用の医療用医薬品として利用されているが、内用の医薬品としては利用されていない。ただし、安定化剤、充填剤、着色剤、賦形剤、分散剤などの医薬品添加物として他の医薬品に配合されている。また、酸化亜鉛自体の食経験は報告されていないが、酸化亜鉛を含むサプリメントは既に海外で流通しており、そこで、特段に健康被害は報告されていない。以上の調査結果より、酸化亜鉛自体の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」(基準) に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

エルゴチオネインについて新規に食薬区分判断の申請があった。エルゴチオネインは、L-Ergothioneine の別名を持ち、化学名を IUPAC 命名法にて表記すると (2S)-3-(2-sulfanylidene-1,3-dihydroimidazol-4-yl)-2-(trimethylazaniumyl)propanoate となる。エルゴチオネインについて、LD50 が 2000mg/kg (Rat, oral) 以上と報告され、また、亜慢性毒性として NOAEL が 800 mg/kg bw/day (Rat, oral) と報告されている。また、エルゴチオネインについて、国内外で医薬品としての使用実績はなく、また、国内外で食経験もない。国外でサプリメントとして販売されているが、特段に健康被害は報告されていない。エルゴチオネインは、キノコやインゲン豆などの多くの食品に含有され、例えば、シイタケ、エリンギ、ブナシメジ、ナメコ、マッシュルーム、タモギ

タケなどの食用のキノコに含まれ、特にタモギタケに豊富に含まれている。また、エルゴチオネインはFDAよりGRAS (Generally Recognized as Safe)の評価を受けている。以上の調査結果より、エルゴチオネイン自体の安全性に特段の問題はなく、それを含有するキノコやインゲン豆などは国内外で広く食用に供されており、「医薬品の範囲に関する基準」(基準)に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

ベータヒドロキシ酪酸について新規に食薬区分判断の申請があった。ベータヒドロキシ酪酸は、化学名としては3-hydroxybutanoic acidに相当する化合物である。ベータヒドロキシ酪酸について、LD50が2000mg/kg (Rat, oral)以上と報告され、また、亜慢性毒性としてNOAELが2000 mg/kg bw/day (Rat, oral)と報告されている。また、ベータヒドロキシ酪酸について、国内外で医薬品としての使用実績はなく、また、国内外で食経験もない。アメリカでサプリメントとして2年以上の販売実績があり、この間に健康被害報告はない。以上の調査結果より、ベータヒドロキシ酪酸の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」(基準)に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

テアクリンについて新規に食薬区分判断の申請があった。テアクリンは、化学名としては1,3,7,9-tetramethylpurine-2,6,8-trioneに相当する化合物である。テアクリンについて、LD50が810.6mg/kg (Mouse, oral)と報告され、また、亜慢性毒性としてNOAELが180 mg/kg bw/day (Rat, oral)と報告されている。また、

テアクリンについて、国内外で医薬品としての使用実績はなく、また、国内外で食経験もない。国外(11ヵ国)でサプリメントとして販売されているが、特段に健康被害は報告されていない。テアクリンを含有するクチャの葉は、東アジアを中心として飲料(お茶)として長く利用されている。以上の調査結果より、テアクリンの安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」(基準)に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

ホスファチジルイノシトールについて新規に食薬区分判断の申請があった。ホスファチジルイノシトールは、グリセロホスホイノシトールに2つの脂肪酸がエステル結合したリン脂質の混合物である。ホスファチジルイノシトールを天然より純粋なかたちで単離精製することは困難であるため、単品のホスファチジルイノシトールの毒性データは報告されていない。本申請におけるデータは、大豆より抽出精製したレシチンに酵素処理を行い、ホスファチジルイノシトールを濃縮精製したものについて検討されたものであり、このものはホスファチジルイノシトールの単品ではなく、ホスファチジルイノシトール 55.7%、ホスファジン 1.8%、その他 42.5% (トリアシルグリセロール、ステリルグリコシド、その他)の混合物である。当該成分に関して、LD50が2000mg/kg (Mouse, oral)以上と報告され、また、亜慢性毒性としてNOAELが1000 mg/kg bw/day (Mouse, oral)以上と報告されている。また、ホスファチジルイノシトール自体について、国内外で医薬品としての使用実績はなく、また、国内外で食経験もない。ただし、国内外でサプリメントとして販売されているが、特段に健康被害は報告されていない。

また、ホスファチジルイノシトールを多く含有する大豆、アブラナ、ひまわり及び卵黄は明らか食品として利用されている。以上の調査結果より、ホスファチジルイノシトールの安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」（基準）に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。ただし、当該申請におけるデータが、ホスファチジルイノシトールそのものに関するデータではないため、この点の扱いについては WG における議論が必要である。

上述のベータヒドロキシ酪酸、テアクリン、ホスファチジルイノシトールについては、cognitive, cognition enhancer（認知機能向上）、memory enhancement（記憶力向上）、Nootropics（脳機能改善）などのキーワードで検索した場合、いくつかの学術論文がヒットしたため、いわゆるスマートドラッグとの関連について、より慎重に調査した。その結果、現段階では、ベータヒドロキシ酪酸、テアクリン、ホスファチジルイノシトールが脳機能向上関連の薬理作用を持つものと科学的に証明されているとは見なせないことが分かった。現時点で特段に健康被害情報が報告されているわけではなく、また、平成 30 年 11 月 26 日薬生監麻発 1126 第 3 号、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「脳機能の向上等を標ぼうする医薬品等を個人輸入する場合の取扱いについて」において、医師の処方せん又は指示によらない個人の自己使用によって健康被害や乱用につながるおそれが高いものとして、「海外で販売されている医薬品や食品等に含有されている場合、当該製品の輸入に際し、数量に関わらず厚生労働省の確認を必要と

する成分」として挙げられているわけではないため、いわゆる「スマートドラッグ」と関連付けることなく、それぞれの化合物の毒性・安全性や医薬品・食品としての使用実績等を基に、食薬区分の判断を行うことで問題ないものと考えられた。

還元型グルタチオンについて新規に食薬区分判断の申請があった。還元型グルタチオンは、日本薬局方収載のグルタチオンと同一のものであり、グルタチオンは国内で医療用医薬品としての使用実態があり、既に専医リストに収載されている。従って、還元型グルタチオンも医薬品に該当すると判断すべきであり、専医リストにおけるグルタチオンの項の他名等に還元型グルタチオンを追記することが妥当と考察した。

この他に、専医リストに既収載のグルタチオン、1-デオキシノジリマイシン、タウリン、γ-オリザノール、S-アデノシル-L-メチオニンについて、食薬区分見直しに関する申請があった。グルタチオン、タウリン、γ-オリザノール、S-アデノシル-L-メチオニンについては、日本あるいは海外にて医療用医薬品成分として使用実績があり、食薬区分の見直しを行うべき新たな知見が生じたわけではなかったため、いずれも専医リストに留め置くことが妥当と考察した。1-デオキシノジリマイシンについては、血糖降下作用、脂肪蓄積抑制作用が報告されており、これらは医薬品として規制する必要があるものと考えられるため、専医リストに留め置くことが妥当と考察した。

また、化学物質等として新規に食薬区分判断の申請があったもののうち、1 物質は ED 治療薬類似物質であるピリミデナフィルであった。ピリミデナフィルは、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され、実際にシルデナフィルの約3.2倍のホスホジエステラーゼ5阻害活性があることが照会者より報告されていた。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察した。

これらの情報は、令和2年6月16日、同7月14日、同9月25日、同12月15日、令和3年3月5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、イリスやロクジョウ等、担当部局からの問い合わせに、科学的見地から対応した。

また、ブタ歯髄細胞馴化培養液について食薬区分判断の照会があったが、申請者より提出されたマウスを用いた急性毒性試験、アレルギー物質検査、微生物試験、食品栄養分析のデータは、試験に供された試験液の分量とブタ歯髄細胞馴化培養液の最終製品の濃度の対比、あるいは、サプリメント等を製造する際の配合量との関係が不明であるため、当該製品の安全性・毒性を正しく評価することができなかった。その旨を申請者に伝え、不足するデータの提出と説明を求めることが妥当と考察された。

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。

E. 健康危機情報

特になし。

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Usui A, Tomita N, Kanno H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu KI, Goda Y, Okuda H: Temperature-dependent formation of N-nitrosodimethylamine during the storage of ranitidine reagent powders and tablets., Chem. Pharm. Bull. 2020;68(10):1008-12.

学会発表等

- 1) 政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志, 合田幸広: 食薬区分照会に係る申請様式の整備について. 第57回全国衛生化学技術協議会年会(2020.11.9, 誌上発表) 宮崎
- 2) Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu KI, Goda Y, Okuda H:

Temperature-dependent formation of
N-nitrosodimehtylamine (NDMA) during the
storage of ranitidine reagent powders and
tablets. AAPS 2020 PharmSci 360
(2020.10.26-11.5, online)

厚生労働科学研究費補助金（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）
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リストの整備に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長 丸山卓郎

健康食品として流通するカスカラサグラダ及びフラングラ皮製品の基原種と成分について

研究要旨 専ら医薬品であるカスカラサグラダ及びフラングラ皮を使用した健康食品の流通が認められたことから、実態調査のため、塩基配列解析による種同定と LC/MS による成分組成解析を行った。その結果、それぞれに特徴的なクロマトグラムが得られ、遺伝子情報による同定に比べて明瞭であった。

協力研究者

後藤佑斗 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、瘦身もしくは強壮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。前者の代表例は、センナ、ハネセンナなど、瀉下作用を有する天然物やフェノールフタレインなどの化合物であり、後者の代表例は、ED (erectile dysfunction) 治療薬及びその類縁化合物である。

センナ、ハネセンナの瀉下作用の本体は、sennoside 類 (Fig. 1) と呼ばれるビアンスロン誘導体であり、名称の通り、アントラキノン 2 分子が、フェノールラジカルカップリング反応により直接 C-C 結合を形成した構造を有している。Sennoside 類の瀉下作用の機序は、腸内細菌による分解により生じたレインアンスロンが、大腸の蠕動運動を惹起することによるものとされている。

センナと同様に、瀉下目的で使用される西洋生薬に、カスカラサグラダ及びフラングラ皮が

あり、これらの生薬も、cascarosides や glucofrangulins などのアントラキノン類を含有しており、センナと同様の機序により瀉下作用を発揮すると考えられる。

カスカラサグラダ及びフラングラ皮は、それぞれ、*Frangula purshiana* (Syn.: *Rhamnus purshiana*) 及び *F. alnus* (Syn.: *Rhamnus frangula*; 和名 セイヨウイソノキ) の樹皮由来の生薬であり、カスカラサグラダは、日局 7 (第二部) 及び日局 8 に記載されており、現在でも、European Pharmacopoeia 及び US Pharmacopoeia に記載されている。

両植物の食薬区分上の扱いは、その瀉下作用のため、樹皮を、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に記載し、食品用途での使用を規制している。しかしながら、最近、インターネット上の販売店において、これらの植物を原料と表記している健康食品が販売されていることが確認された。

そこで本研究では、これらの製品の実態把握を目的に、塩基配列解析による原料植物の鑑別及び LC/MS 分析による、アントラキノン類の組成解析を行った。

B. 研究方法

1. 実験材料

本研究に使用したカスカラサグラダ及びセイヨウイソノキ標準植物試料は、医薬基盤・健康・栄養研究所・薬用植物資源研究センター・北海道研究部より譲り受けた。健康食品製品は、インターネット上の販売店より購入した。また、参考試料として、生薬として使用されるカスカラサグラダ7検体を松浦薬業株式会社より譲り受けた。このうち、2検体は、自社規格に適合しなかったものである。各試料の詳細を、Table 1にまとめた。

2. 実験方法

2-1. 塩基配列解析

各試料をミキサーミル MM-400 (Retsch) で粉砕し、20 mg を用いて、Maxwell 16 Tissue DNA Purification Kit (Promega) により genomic DNA を調製した。このものを鋳型とし、植物の核 rDNA 及び葉緑体 DNA の *trnH*, *psbA* 領域に保存性の高い配列に設計したプライマーを用いて PCR を行うことにより、ITS 領域及び *trnH-psbA* IGS 領域を含む DNA を増幅した。PCR 産物は、MinElute PCR Purification Kit (Qiagen) により精製した後、BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) によりサイクルシーケンス反応を行い、ABI 3130xl 又は 3730 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) を用いて、塩基配列を決定した。

塩基配列の多重整列解析は、ClustalW プログラムを用いて行った。

2-2. LC/MS 分析

標準植物試料を除く各試料をミキサーミル

MM-400 (Retsch) を用いて粉砕し、粉末 30 mg に、メタノール 1 mL を加えて、5 Hz で 10 分間振とう抽出を行った。抽出液を遠心し、上清を試料溶液とした。

LC/MS 分析は、以下の条件により行った。

装置 : Prominence UHPLC-LCMS2020 (Shimadzu)

カラム : CORTECS UPLC C₁₈ (2.1 x 150 mm, 1.6 µm; Waters)

移動相 A : 0.1%ギ酸水溶液

移動相 B : 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液

グラジエントプログラム : 1%B (0 min)-50%B (20 min)-50%B (25 min)

流速 : 0.3 mL/min

注入量 : 1 µL

カラムオープン温度 : 40°C

検出器 A : PDA 検出器 (190-800 nm)

検出器 B : MS 検出器 (ESI⁺)

(MS 測定条件)

Drying gas : 10 L/min

Nebulize gas : 1.5 L/min

DL 温度 : 250°C

ヒートブロック温度 : 200°C

キャピラリー電圧 : 1.5 kV

スキャン範囲 : *m/z* 100-800

C. 研究結果

核 rDNA の ITS 領域及び葉緑体 DNA の *trnH-psbA* IGS 領域の DNA を増幅し、塩基配列を決定した。ただし、健康食品製品である RP-10 から RP-13 の 4 検体の *trnH-psbA* IGS 領域は、PCR 産物が得られなかった。医薬健康研から分譲されたカスカラサグラダ標準植物試料 RP-1 の ITS1 領域は、全長 262 bp で、113 番目に C/T の複合塩基を含んでいた。ITS2 領域及び *trnH-psbA* IGS 領域は、それぞれ、全長 215 bp 及び

413 bp だった。それぞれの領域について、Blast search プログラムによる相同性検索を行った結果、いずれの領域においても、*F. purshiana* が最も高い相同性を示し、ITS 領域においては、完全に一致する配列が確認できた。

セイヨウイソノキ標準植物試料 RF-1, 2 は、ITS 領域、*trnH-psbA* IGS 領域のどちらも、互いに同一の配列を示し、全長は、ITS1 領域が 262 bp、ITS2 領域が 216 bp、*trnH-psbA* IGS 領域が、418 bp だった。相同性検索の結果、いずれの領域においても、*F. alnus* の配列の中に一致するものを見出したが、ITS1 領域では、*F. azorica*, *F. baetica* などの同属植物として登録された配列とも一致した。また、いずれの領域においても、カスカラサグラダ、セイヨウイソノキのどちらも、同属植物との配列の違いはわずかであった。

生薬試料及び健康食品製品の配列は、RP-8 を除き、RP 試料は、*F. purshiana*, RF 試料は、*F. alnus* と同定され、異なる基原植物が混入しているケースは少なかった。RP-8 は、相同性検索の結果、アカネ科植物である *Exostema caribaeum* と高い相同性を示した。本植物は、中南米に多く分布し、かつては、キニーネの代用品として熱病治療に用いられた植物である。

標準植物試料を除く、15 検体のメタノールエキスを LC/MS により分析した結果、カスカラサグラダ、フ랑グラ皮、偽品である RP-8 は、それぞれ、特徴的なクロマトグラムを示したが、各品目内の差異は、ほとんど認められなかった。各試料の代表的なクロマトグラムを Fig. 2 に示した。

カスカラサグラダには、図中、1-4 の番号で示した 4 本の主要なピークが認められた。これらのピークの UV スペクトルは、互いによく似

ており、類似の骨格を有する化合物であると推定された (Fig. 3)。各ピークのマススペクトルを Fig. 4 に示した。ピーク 1, 2 は、分子量 580、ピーク 3, 4 は、分子量 564 を持つ化合物と推定された。カスカラサグラダからは、cascaroside A-F と名付けられたアントラキノン配糖体が報告されており、それらの分子量が、564 及び 580 であることから、ピーク 1-4 は、cascaroside 類であると推定された (Fig. 5)。

フ랑グラ皮には、保持時間 12 分過ぎに、2 本の主要なピークが認められ、カスカラサグラダのものとは、明瞭に区別可能であった。種ピークの構造推定には至らなかった。

D. 考察

食薬区分上、医薬品相当と判断されているカスカラサグラダ及びフ랑グラ皮を原料に用いたと表記されている製品が多数見受けられたことから、当該製品を購入し、遺伝子解析及び LC/MS 分析を行った。その結果、生薬の規格外品の中に、別種基原のものが存在したものの、健康食品製品は、表示通りカスカラサグラダ及びセイヨウイソノキを原料としていることが確認できた。

LC/MS 分析の結果からは、それぞれの植物から報告されているアントラキノン類と推定されるピークが複数確認できた。これらは、今後、標品を購入し、保持時間及びマススペクトルの比較により同定を行う必要がある。

カスカラサグラダとセイヨウイソノキは、遺伝子解析を行った 2 つの領域における配列の違いはわずかであったが、メタノールエキスの成分組成は、大きく異なっており、両者の区別には、遺伝子解析よりも成分化学的手法の方が有効であると思われた。

これらの植物は、伝統的に下剤として使用されてきたものであり、これらを原料とする健康食品の摂取した場合、センナ及びハネセンナと同様に、様々な健康被害が発生する恐れがあり、注意が必要である。

E. 結論

専ら医薬品であるカスカラサグラダ及びフラングラ皮を使用した健康食品の流通が認められたことから、実態調査のため、塩基配列解析による種同定と LC/MS による成分組成解析

を行った。その結果、それぞれに特徴的なクロマトグラムが得られ、遺伝子情報による同定に比べて明瞭であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

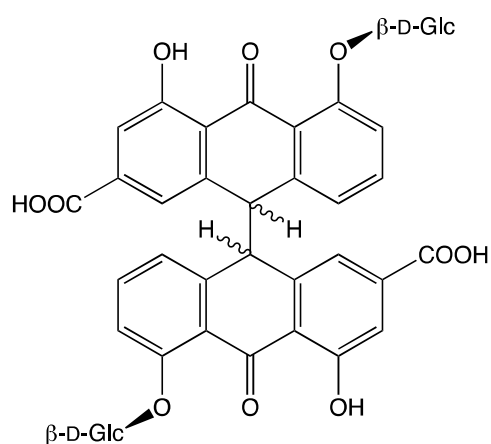
なし

2. 学会発表

なし

Table 1 Details of cascara sagrada and frangula used in this study.

品目名	試料番号	用途	形態	入手元・販売元	産地	入手日
カスカラサグラダ	RP-1	標準植物	枝葉	医薬基盤研 北海道研究部	北海道	2019年9月2日
	RP-2	生薬	刻み	松浦薬業株式会社	アメリカ	2015年12月21日
	RP-3				アメリカ	2016年7月28日
	RP-4				アメリカ	2017年5月26日
	RP-5				アメリカ	2018年1月4日
	RP-6				アメリカ	2019年6月11日
	RP-7				アメリカ	2019年1月31日
	RP-8				メキシコ	2019年1月31日
	RP-9	健康食品	刻み	JustIngredients Ltd.	アメリカ	-
	RP-10		カプセル	Nature's Answer	-	-
	RP-11			ZAND	-	-
	RP-12			NOW FOODS	-	-
	RP-13			Nature's Way Brands	-	-
フラングラ皮	RF-1	標準植物	枝葉	医薬健康研 北海道研究部	北海道	2019年9月2日
	RF-2	健康食品	刻み	Avie Apotheke	北海道	2019年9月2日
	RF-3				-	-
	RF-4				-	-
	RF-5				-	-



sennosides A and B

Fig. 1 Chemical structure of sennosides A and B

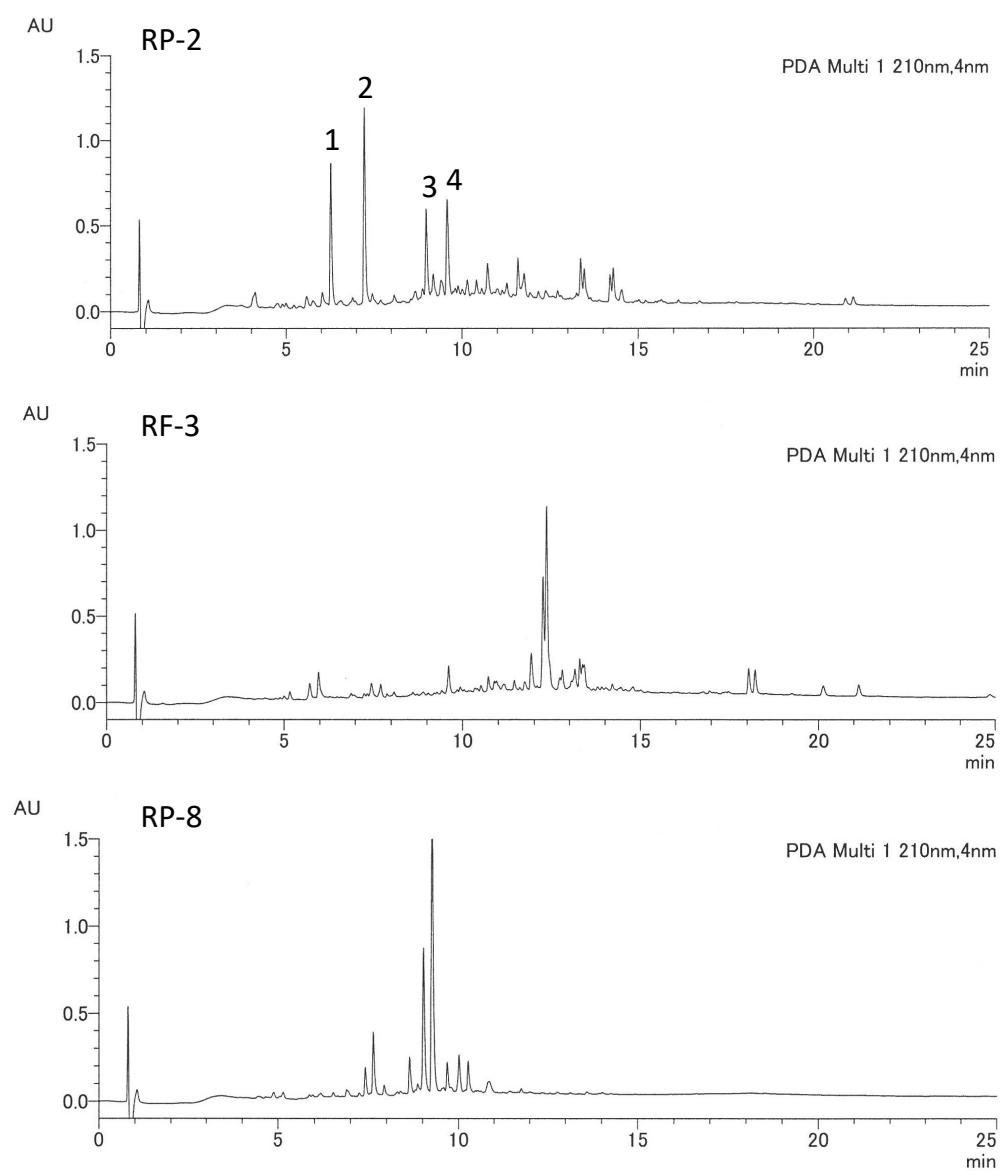


Fig. 2 Representative chromatograms at 210 nm of each sample

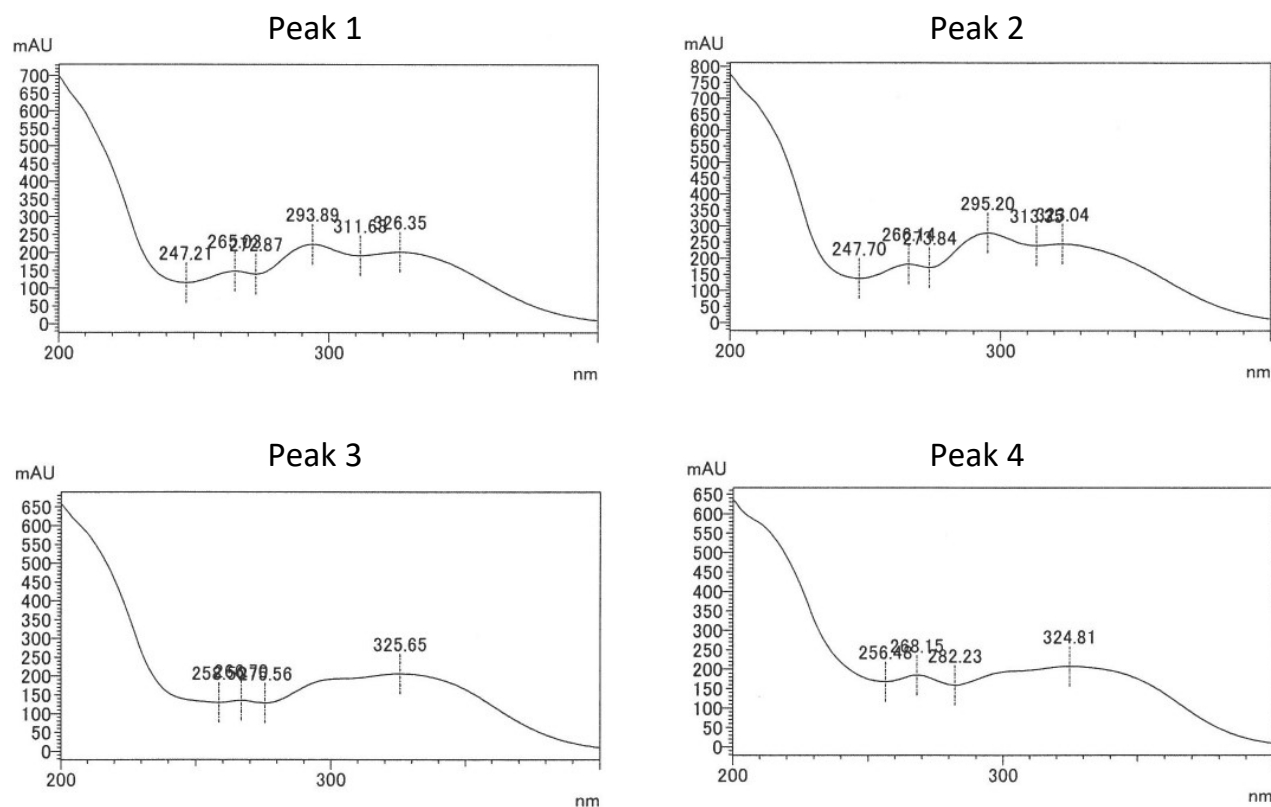
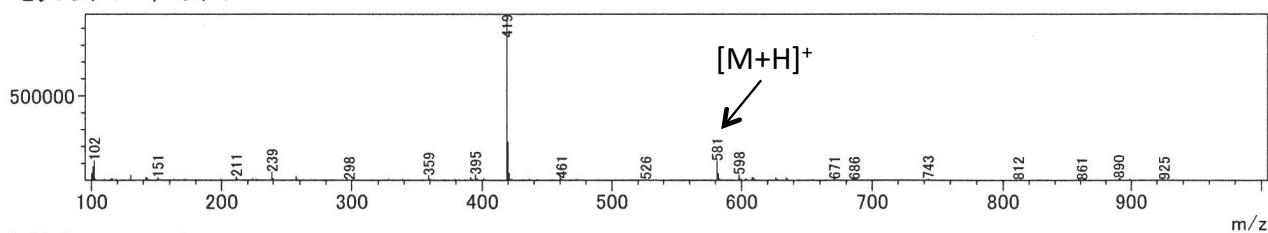


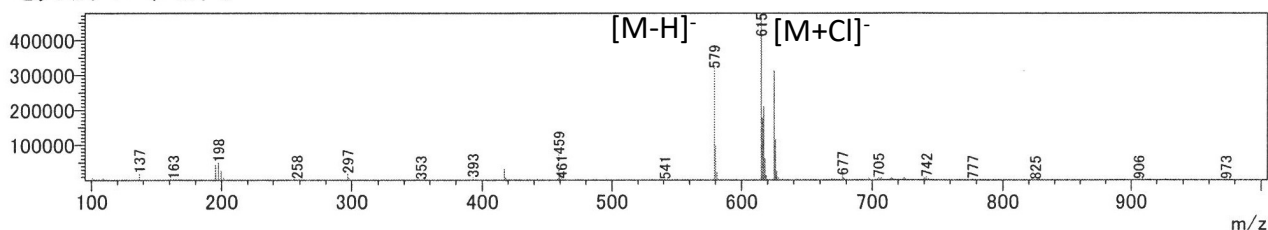
Fig. 3 UV spectra of each peak found in cascara sagrada extract

保持時間:6.333(スキャン#)
ピーク数:948
セグメント1-イベント1

Peak 1

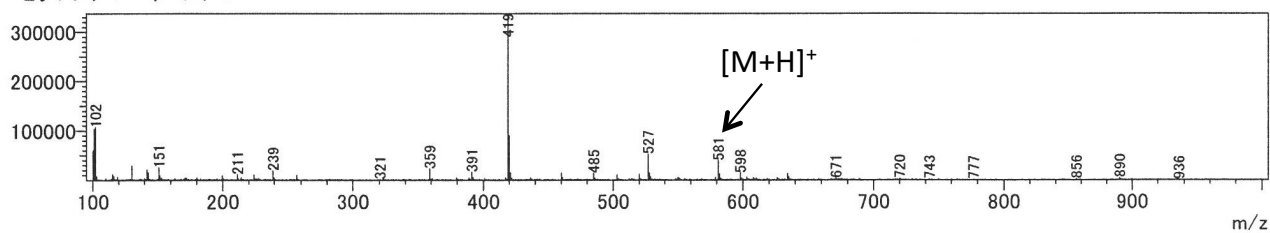


保持時間:6.350(スキャン#)
ピーク数:924
セグメント1-イベント2



保持時間:7.400(スキャン#)
ピーク数:924
セグメント1-イベント1

Peak 2



保持時間:7.416(スキャン#)
ピーク数:930
セグメント1-イベント2

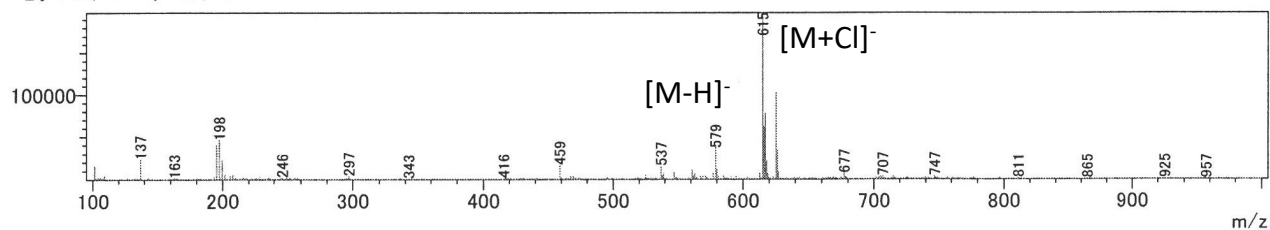
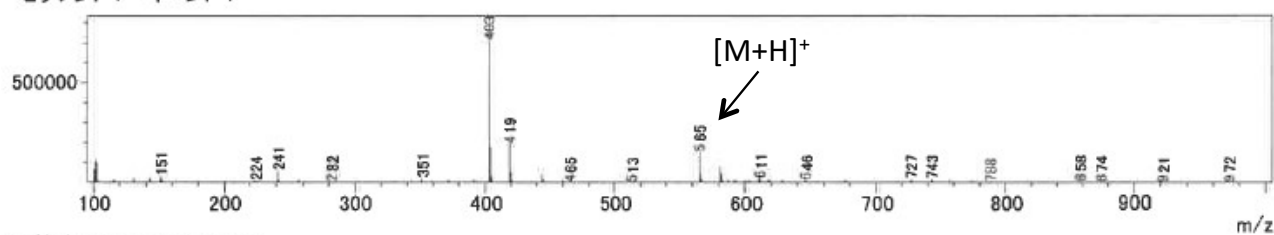


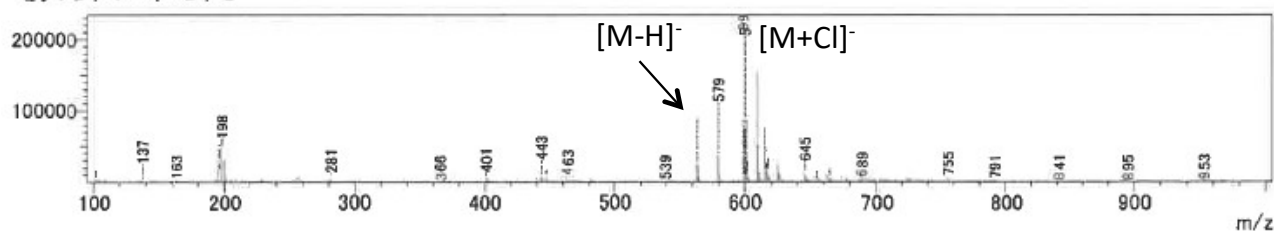
Fig. 4 Mass spectra of each peak found in cascara sagsada extract

保持時間:9.100(スキャン#)
ピーク数:929
セグメント1-イベント1

Peak 3

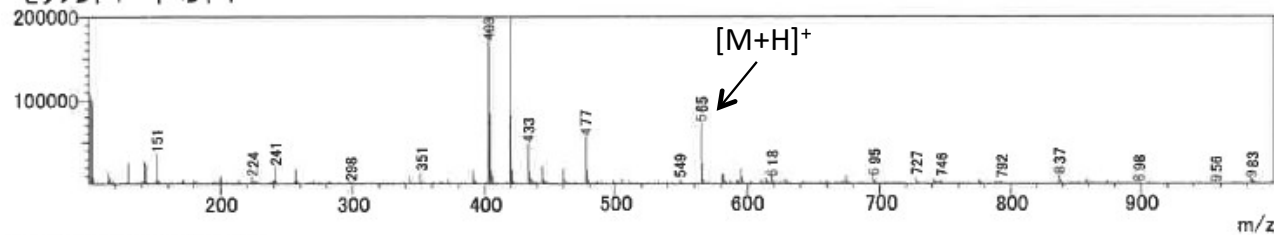


保持時間:9.116(スキャン#)
ピーク数:924
セグメント1-イベント2



保持時間:9.600(スキャン#)
ピーク数:914
セグメント1-イベント1

Peak 4



保持時間:9.616(スキャン#)
ピーク数:915
セグメント1-イベント2

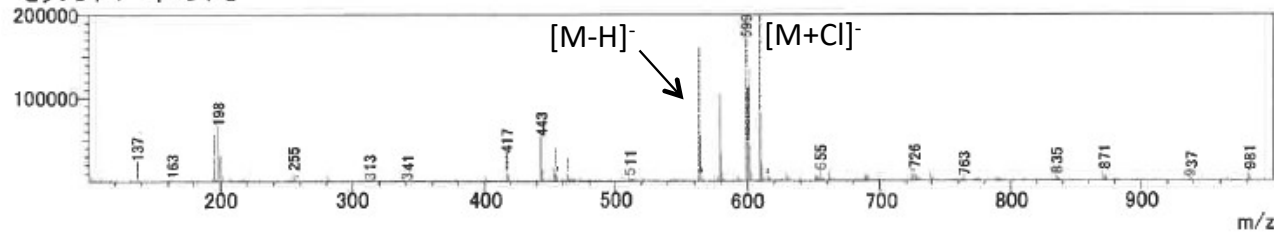


Fig. 4 Continued

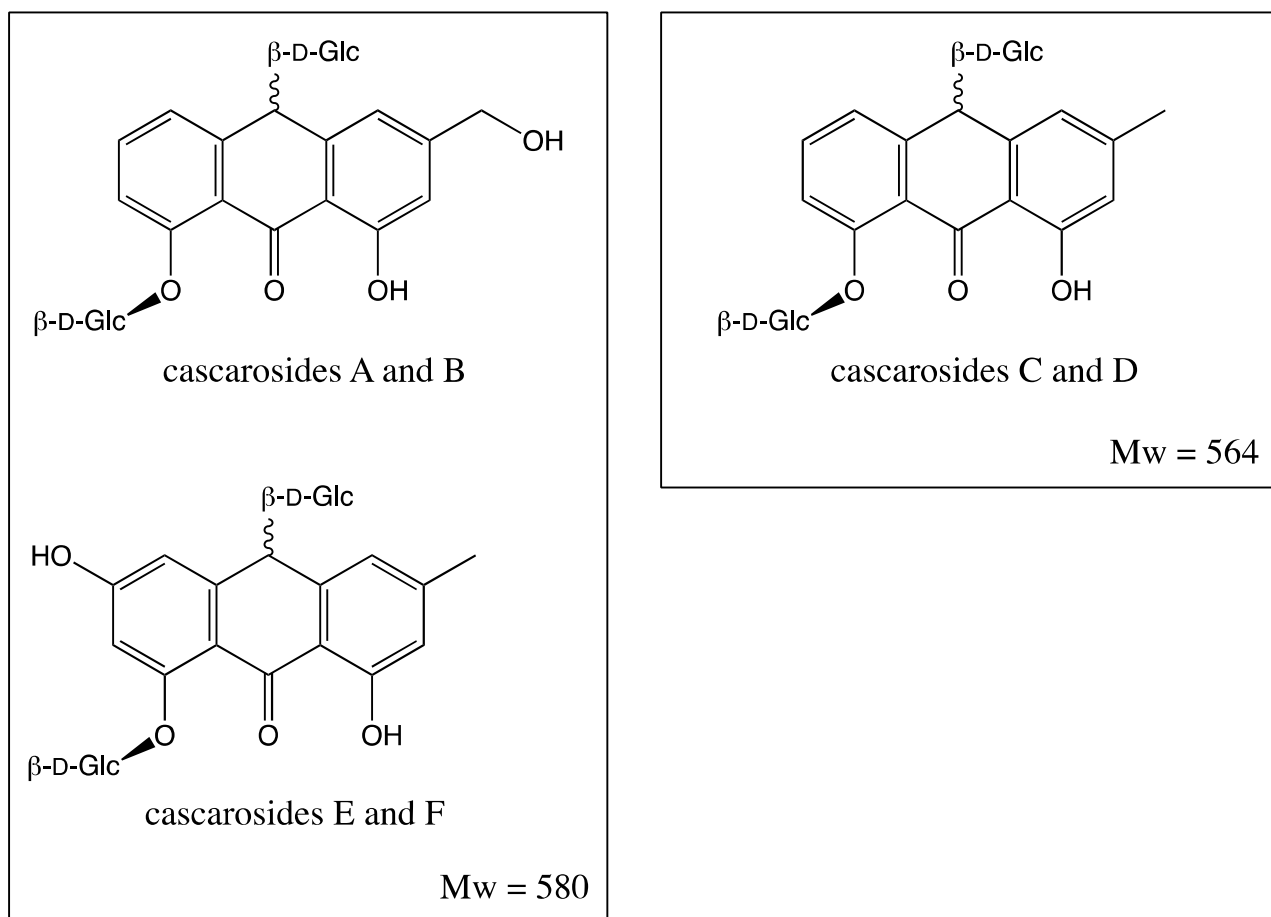


Fig. 5 Chemical structures of cascarosides A to F

厚生労働省科学研究費補助金（医薬品・医療機械等レギュラトリーサイエンス総合研究事業） 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及びグレーゾーンの植物体に関する研究

分担研究者 大塚 英昭 安田女子大薬学部 教授

ソズクの化学成分に関する研究

研究要旨

沖縄に産するレンプクソウ科（スイカヅラ科）植物であるソズク(*Sambacus chinensis*)及びその近縁種は本邦、琉球から中央アジアに広く分布している。「本草綱目」には「蒴藋有毒」との記載も見られている。食用なるアシタバとソズクの若葉はよく似ており、近年、沖縄においてソズクの青汁がアシタバジュースとして販売され健康被害が報告されている。そこで、本研究ではソズクの成分検索を行うこととした。

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

アシタバ（明日葉 *Angelica keiskei*）はセリ科シシウド属の植物で房総半島から伊豆諸島に自生している（図1）。名の通り「明日にはすぐ葉が出る」と形容されるほど成長力が旺盛で、栽培圃場の少ない地域では野菜として常食されている。 β -カロテンが豊富な健康増進野菜として知られ、近年の健康志向に乗じて栽培も盛んで、その青汁が飲用されている。日本では江戸時代中期に貝原益軒の『大和本草』で八丈島の滋養強壮によい薬草として紹介され、八丈草と言われることもある。クマリン



写真1 アシタバの若葉等を含むことが考えられ光過敏症には留意が肝要である。

ソクズ (蒴藋 *Sambucus chinensis*)



はレンプクソウ科 (以前はスイカズラ科と写真2 ソクズの新芽

されていた) ニワトコ属の多年草で、本州から九州、沖縄まで分布し、東南アジア等でも普通に分布しているが、これらは近縁種と言われて、大変変種の多いことでも知られている。図2にその写真をしめすが、アシタバとよく似ているのが見て取れる。近年、沖縄において本植物の青汁がアシタバジュースとして販売され健康被害が報告されている。そこで、本研究ではソクズの成分検索を行うこととした。

ソクズにはクサニワトコ、接骨草、落得打、相馬風などの多くの別名がある。中国の古典「神農本草経」には陸營の名で、「金匱要略」には蒴藋細葉の名で記載されている。「新古方薬囊」にけるソクズの効能は味苦寒、血脉を整え、熱を去り、切れたところを通ずる効があるとされ、傷薬の妙薬として知られている王不留行散構成生薬の一つである。古典「本草綱目」には「蒴藋有毒」との記載も見られている[1]。

B. 研究方法

沖縄県中頭郡本部町で採集したソクズ(*S.*

chinensis)の地上部 (5.45 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 114 g 得た (Chart 1)。

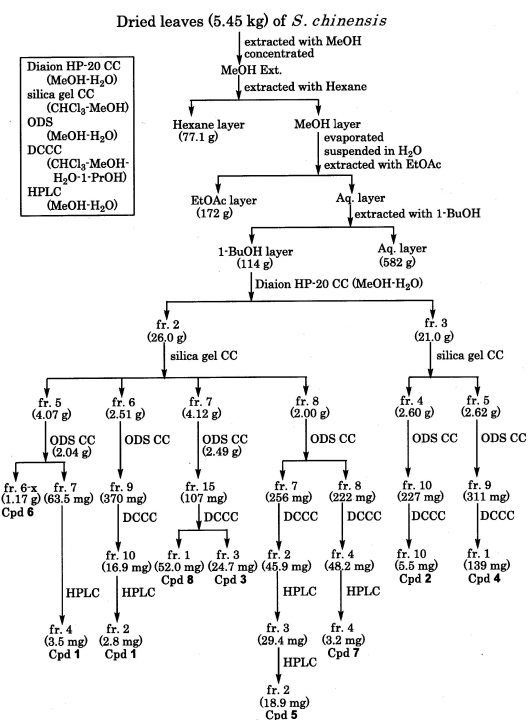


Chart 1

1-BuOH 画分を Diaion HP-20、silica gel カラムクロマトグラフィー、液滴向流クロマトグラフ(DCCC)、高速液体クロマトグラフ(HPLC)で精製して8種の化合物を得た。

C. 研究結果

化合物 1 は文献未記載の化合物であった。化合物 2~8 は既知化合物であり、核磁気共鳴スペクトルを中心とする、機器分析によって、(6*R*,7*E*,9*R*)-megastigma-4,7-dien-9-ol *O*-β-D-glucopyranoside (2)、(6*R*,7*E*,9*R*)-megastigman-3-on-9-ol *O*-α-L-arabino-pyranosyl(1"→6')-β-D-glucopyranoside (3)、

citroside B (4)、actindioionoside (5), prunasin (6)、lucumin (7)および demethylalangiside (8)と構造を決定した(Fig. 1)。

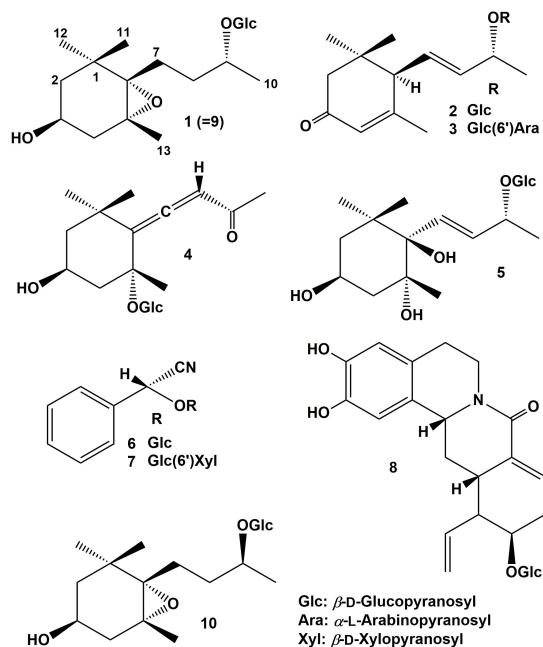


Fig. 1 The structures of compounds isolated and samangaoside B.

図 1

化合物 **1** は比旋光度 $[\alpha]_D -37.6$ 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強い水酸基 (3395 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_8$ と決定された。 ^{13}C -NMR においてグルコピラノースに由来する特徴的な 6 本のシグナルが観測され、HPLC 分析によって D-グルコースの存在が明らかとなった。残りのシグナルは 13 本で、4つのメチル基、4つのメチレン基、二つのメチン基、二つの酸素原子を有するメチン基、二つの酸素原子を有する三級炭素と一つの四級炭素で構成されていた。これらのことから化合物 **1** メガステイグマン誘導体で質量分析から不飽和度は 3 と考えられた。グルコース、6 員環そし

て今一つの不飽和度は二つの酸素原子を有する三級炭素の存在からエポキシ基であると考えられた。これらのことは図 2 に示す ^1H - ^1H COSY および HMBC 相関からも支持された。

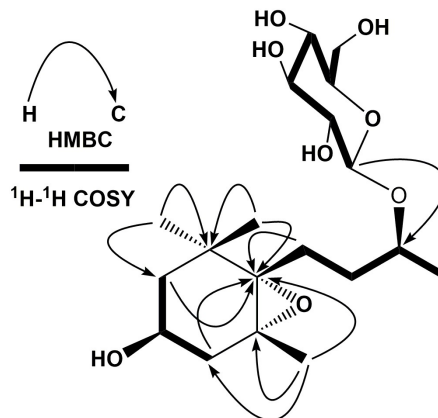


Fig. 2 Diagnostic ^1H - ^1H COSY and HMBC correlations of **1**

図 2

構造決定の一環として、まず化合物 **1** 酵素分解して、アグリコンの単離を試みた。得られたアグリコン(**1a**)の構造を詳細に検討した結果、三員環エポキシが開裂し、新たに五員環エポキシの形成が認められた (図 3)。エポキシの付け根の炭素の ^{13}C -NMR の化学シフト値は C-5 ($\delta_c 67.7$)および C-6 ($\delta_c 71.3$)から $\delta_c 78.9$ および 90.9 へと大きく低磁場シフトしていた。本アグリコンにモッシャー変法を適用して、3 位の絶対配置を決定し (図 4)、さらに位相検波がた NOESY 相関から 9 位の絶対配置を *R* と決定した (図 5)。最終的に化合物 **1** の構造は図 1 の **1** に示すように決定した。同じ構造の化合物が *Clerodendrum inerme* より samangaoside B (**9**)として単離された報告があった[2]。Samangaoside B (**9**)の構造は NMR スペクトルの比較だけで決められていた[3,4]。同じ化合物 (**9**)が *Tricalysia dubia* より単離され、9 位の絶対配置は図

1 の **10** に *S* と訂正されている[5]。化合物 1 の NMR データは C-6 から C-10 および C-1' で差異がみられ、化合物 1 は sammangaoside B とは異なっていると結論された。

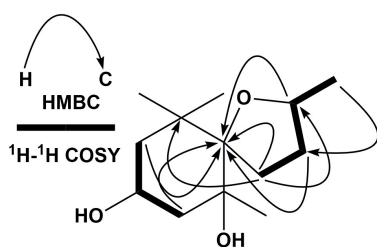


Fig. 3 ^1H - ^1H COSY and HMBC correlations of **1a**.

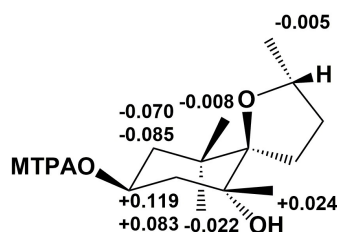


Fig. 4 The results of the modified Mosher's method of **1a** ($\Delta\delta_S - \delta_R$).

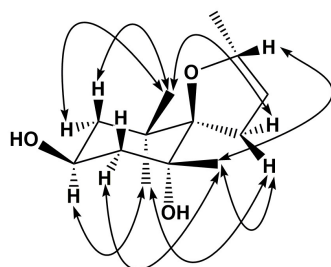


Fig. 5 Phase-sensitive NOESY correlations of **1a**.

図 3、4、5

D. 結論

Botanical Safety Handbook によればアメリカニワトコ、ヨーロッパニワトコともに青酸配糖体を含み、食すると吐き気や下痢を伴うとある[6]。実際本植物葉部 5.45 Kg より 2 g と大量の青酸配糖体 prunasin が単離されたが、実際の含量は遥かに多いものと推察される。文献[1]に言われるよう

に、「蒴藿有毒」は事実と思われ、本植物若葉を青汁ジュースとして飲用するのは甚だ危険と言わざるを得ない。

E. 研究発表

1. 論文発表

Otsuka, H., Shitamoto, J., Sueyoshi, E., Matsunami, K., Takeda, Y.: A megastigmane glucoside from *Sambucus chinensis*. *J. Med. Plants Stud.*, **9**, 29-32 (2021).

2. 学会発表等

なし

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] 荒木性次 新古方薬囊、第6版、方術信和会、東京、pp. 644-645 (2007).
- [2] Kanchanapoom, T., Kasai, R., Chumsri, P., Hiraga, Y., Yamasaki, K.: Megastigmane and iridoid glucosides from *Clerodendrum inerme*. *Phytochemistry*, **58**, 333-336 (2001).
- [3] Pabst, A., Barron, D., Semon, E., Schreier, P.: Two diastereomeric 3-oxo- α -ionol β -D-glucosides from raspberry fruit. *Phytochemistry*, **31**, 1649-1652 (1992).

- [4] Takeda, Y., Zhang, H., Matsumoto, T., Otsuka, H., Oiso, Y. et al.: Megastigmasne glycosides from *Salvia nemorosa*. *Phytochemistry*, 44, 117-120 (1997).
- [5] Otsuka, H., Shitamoto, J., He, D. H., Matsunami, K., Shinzato, T., Aramoto, M., Takeda, Y., Kanchanapoom, T.: Tricalysiosides P–U: *Ent*-kaurane glucosides and a labdane glucoside from leaves of *Tricalysia dubia* Ohwi. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 55, 16605-1605 (2007).
- [6] McGuffin, M., Hobbs, C., Upton, R., Goldberg, A.: eds. Botanical safety handbook. American Herbal Products Association. CRC Press, New York, USA, p. 102(1997).

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及び食薬区分リストの整備に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長 丸山卓郎

dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperazinyl propoxysildenafil 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 dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperazinyl propoxysildenafil の流通に備え、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

後藤佑斗 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部
派遣研究員

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。

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。前者の代表例は、センナ、ハネセンナなど、瀉下作用を有する天然物やフェノールフタレインなどの化合物であり、後者の代表例は、ED (erectile dysfunction) 治療薬及びその類縁化合物 (Fig. 1, Table 1) である。特に後者の化合物の場合、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

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、dimethyldithiodenafil (1; no. 7 in Table 1) 及び desmethylpiperazinyl propoxysildenafil (2; no. 10 in Table 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

1 及び 2 の標準品は、TLC Pharmaceutical Standard 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体を含有する健康食品は、糖研究部の試験業務により当該化合物を含有することが確認されている 2 製品を用いた (Table 2)。

2. 実験方法

2-1. 試料調製

標準品 1, 2 について、それぞれ 1 mg 秤量して、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 1_a, 2_a とした。このものをアセトニトリルでさらに 10 倍希釈したものを、標準溶液 1_b, 2_b とした。

ED 治療薬及びその類縁体を含有する健康食品 (試料 A, B) について、それぞれ 100 mg 秤量して、1%ギ酸水／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 x G で 5 分間遠心分離後、上清を回収した。これらの溶液を試料溶液 A₀, B₀ とした。これらの溶液をアセトニトリルで 40 倍希釈したものを試料溶液 A₁, B₁ とした。

また、それぞれ試料溶液 A₀, B₀ 25 µL に標準溶液 1_a 100 µL, 2_a 100 µL, アセトニトリル 775 µL を添加したものを試料溶液 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より行った。

LC 条件

装置 : Prominence UHPLC (LD-40 XS, CTO-40C, DGU-403, SIL-40C XS, SPD-M40) (島津製作所)

カラム : Inertsil-ODS 3 (2.1 x 150 mm, 5 µm;

GL Sciences)

移動相 A 液 : 5 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.5)／アセトニトリル (75/25)

移動相 B 液 : アセトニトリル

グラジエント (A 液/B 液): 100/0 (0-3 min hold) - 70/30 (3-13 min) - 70/30 (13-30 min hold), 0/100 (30.01-37 min hold)

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, 296 nm)

MS 条件

(条件 1) normal 法

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/min

Nebulize gas : 1.5 L/min

DL 温度 : 250°C

ヒートブロック温度 : 200°C

キャピラリー電圧 : 1.5 kV

DL 電圧 : 0 V

Qarray DC 電圧 : 0 V

分析モード : スキャン

質量電荷比範囲 : 100-800

(条件 2) In-source collision-induced dissociation (以下, IS-CID) 法

条件 1 から以下を変更した,

DL 電圧 : 40 V, Qarray DC 電圧 : 120 V.

C. 研究結果

条件 1 の条件で、標準溶液標準溶液 1_b を分析した結果、約 14 分に溶出され、UV スペクト

ルパターンは 248, 283, 356 nm に吸収極大を持ち、論文報告のものと、よく一致した²⁾。また、マススペクトルについては、**1** の構造から予想される擬似分子イオンピーク (m/z 485.1) をベースピークとして認めた (Fig. 2)。

標準溶液 **2b** では、約 10 分に溶出され、UV スペクトルパターンは 226, 296 nm に吸収極大を持ち、論文報告のものとよく一致した³⁾。また、MS スペクトルに関して、**2** の構造から予想される擬似分子イオンピーク (m/z 407.0) をベースピークとして認めた (Fig. 3)。

次に、試料溶液 A₁, B₁, それぞれに、標準溶液を添加した試料溶液 A₂, B₂ を調製し、分析を行った。その結果、**1** 及び **2** 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. 4)。

続いて、昨年度検討した IS-CID 法によるイオン化を利用した MS による構造情報の取得のため、条件 2 において同様の分析を行った。その結果、**1** は、ピペラジン環とチオカルボニル基の N-C 結合間、ベンゼン環上のエトキシ基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. 5)。

一方、desmethylnpiperazinyln propoxysildenafil (**2**) は、ベンゼン環上のプロポキシ基部分で開裂が起こり、 m/z 365 のフラグメントイオンが確認され、さらにピラゾール環上のプロピル基のベンジル位で開裂した m/z 336 のイオンも確認された (Fig. 6)。

D. 考察

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 **1** 及び **2** の標準品を購入し、各種機器分析データ及び分析法をまとめた。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。

E. 結論

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 dimethyldithiodenafil 及び desmethylnpiperazinyln propoxysildenafil の流通に備え、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。

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) M. Sakamoto *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **148**, 136-141 (2018).
- 3) J. H. Lee *et al.*, *Science & Justice*, **58**, 447-454 (2018).

Table 1 The list of ED therapeutic agents and their derivatives.

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	varденаfil (4)	varденаfil	488.60	224785-90-4	○
4	dithiopropylcarbодenafil (1)	sildenafil	498.22	2196244-90-1	○
5	aminosildenafil (YJ-07)	sildenafil	405.15	31949-68-4	○
6	3,5-dimethylpiperazinyл dithio-desmethyлcarbодenafil	sildenafil	498.22	2086709-28-4	○
7	dimethyldithiodenafil	sildenafil	484.21	2146091-79-2	○
8	dimethylthiocarbодenafil	sildenafil	468.23	2146091-30-5	-
9	propoxyphenyl noracetildenafil	sildenafil	466.27	147676-64-0	-
10	desmethylpiperazinyл propoxysildenafil	sildenafil	406.13	-	○
11	YJ-05	sildenafil	459.21	-	○
12	isopropylhортadalafil	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	varденаfil	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	thioquinapiperifil	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	陰茎増大丸	sildenafil, tadalafil
試料B	三便宝	hydroxyhomosildenafil, tadalafil

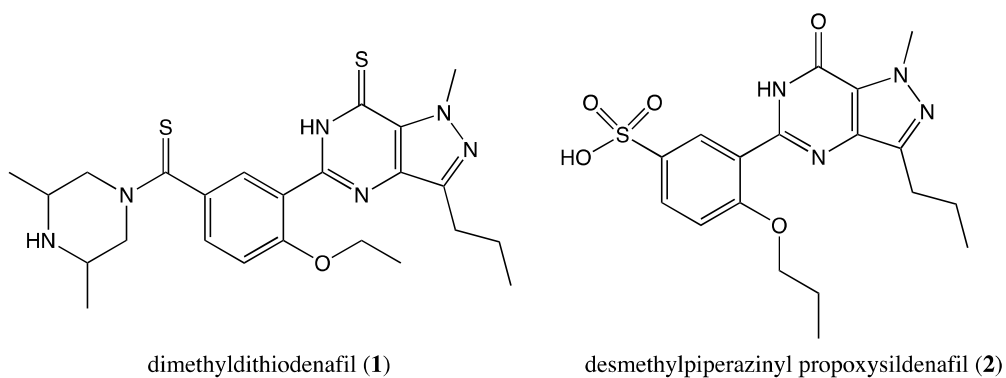


Fig. 1 Structures of ED therapeutic agent analogues (1) and (2)

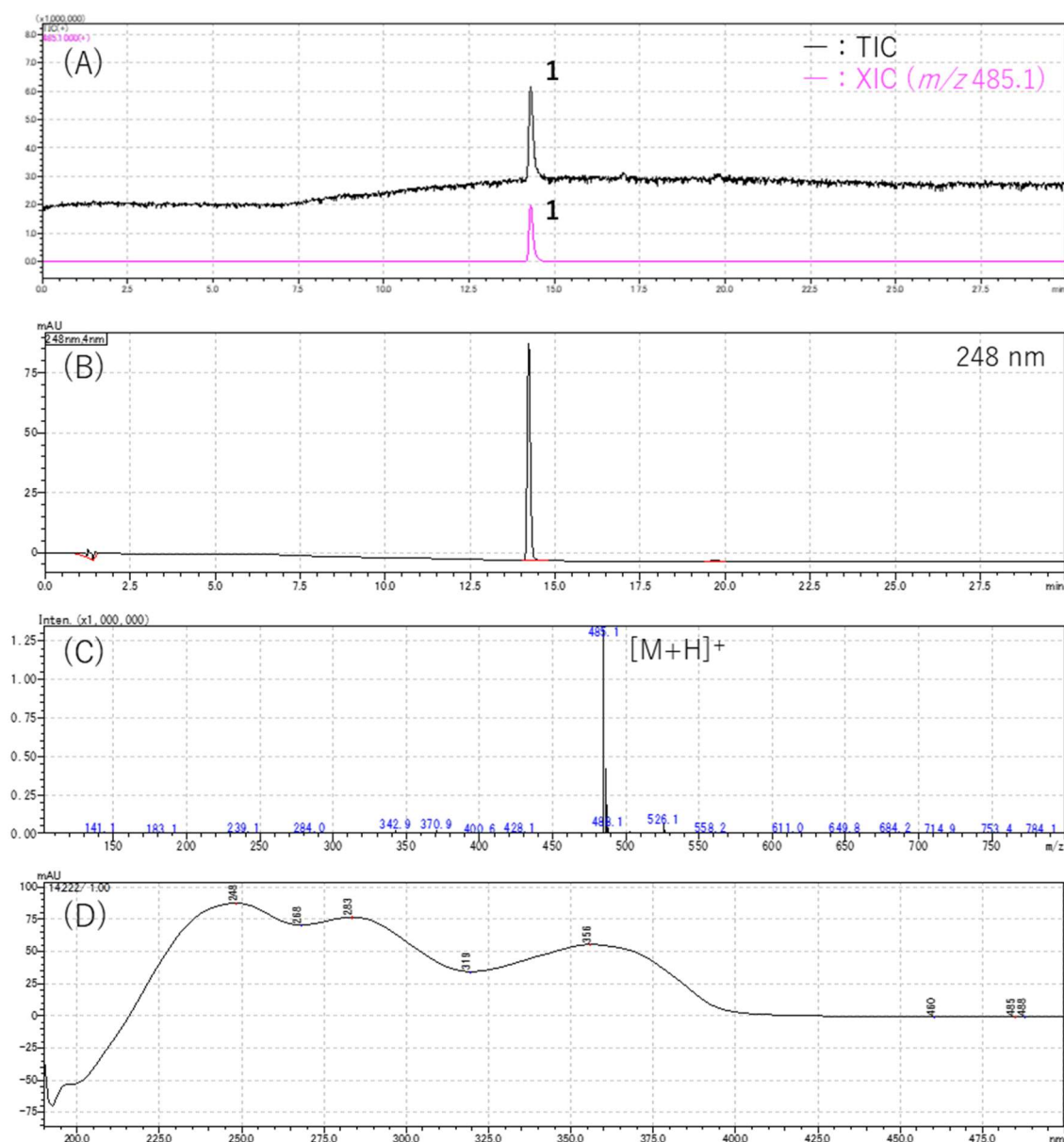


Fig. 2 LC chromatograms and spectroscopic data of dimethyldithiodenafil (1)

A: TIC and mass chromatogram at m/z 485.1 on LC-PDA-MS analysis

B: Chromatogram at 248 nm on LC-PDA-MS analysis

C: Mass spectrum of 1, D: UV spectrum of 1

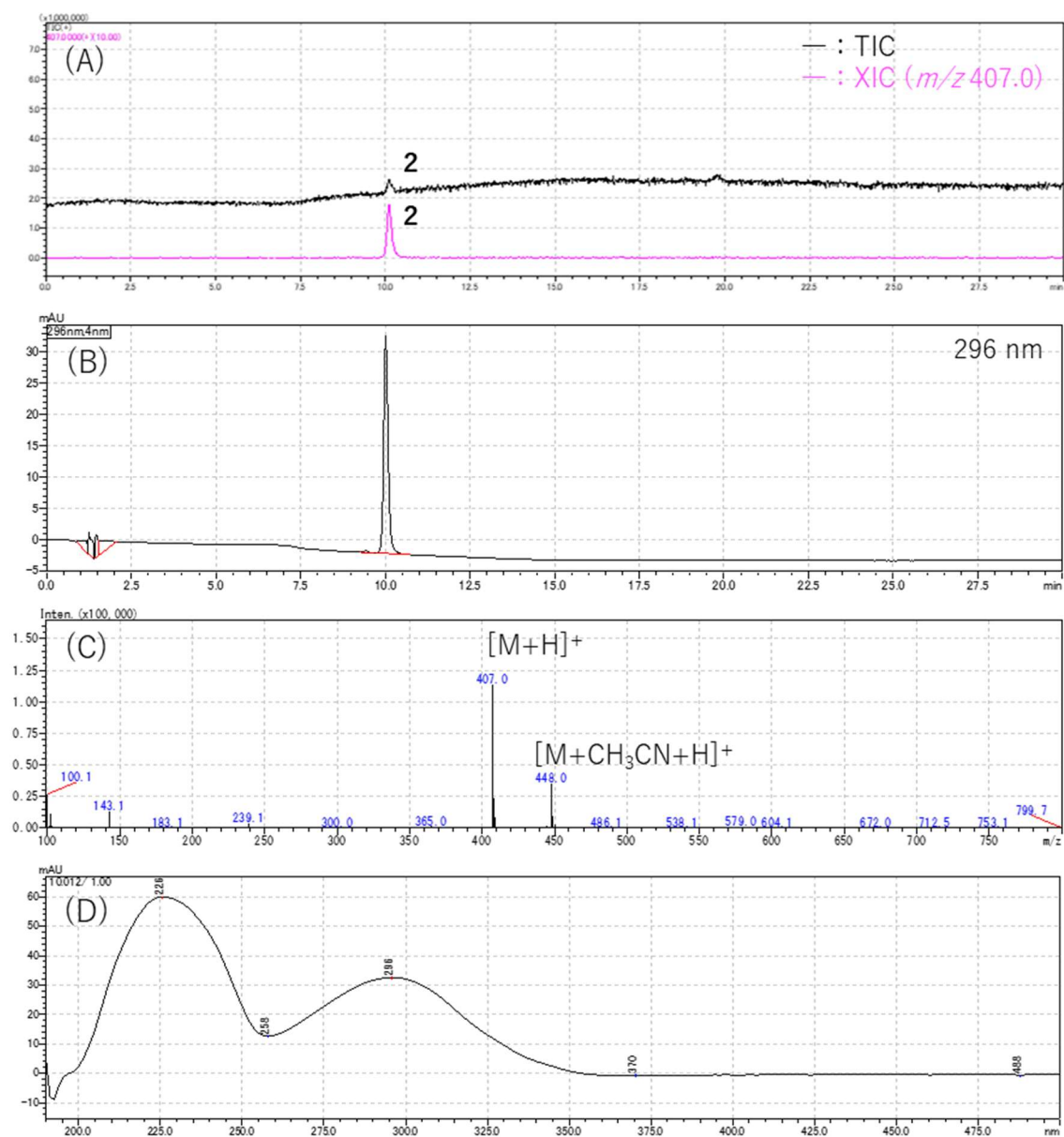


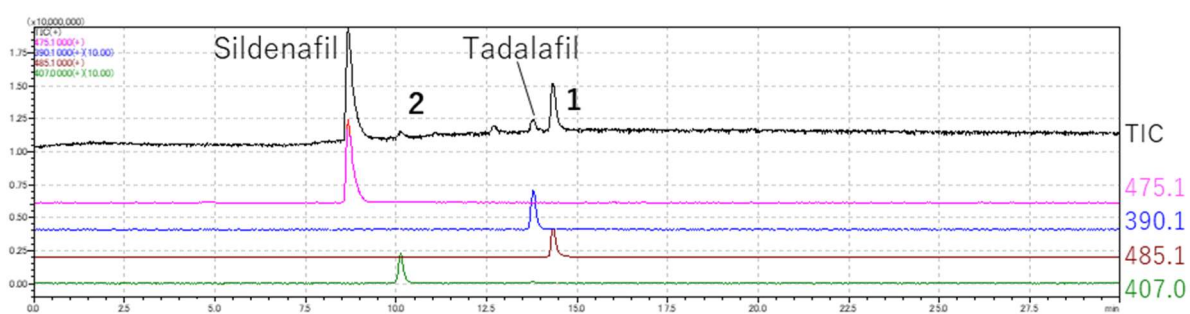
Fig. 3 LC chromatograms and spectroscopic data of desmethylpiperazinyl propoxysildenafil (2)

A: TIC and mass chromatogram at m/z 407.0 on LC-PDA-MS analysis

B: Chromatogram at 296 nm on LC-PDA-MS analysis

C: Mass spectrum of **2**, D: UV spectrum of **2**.

(A)



(B)

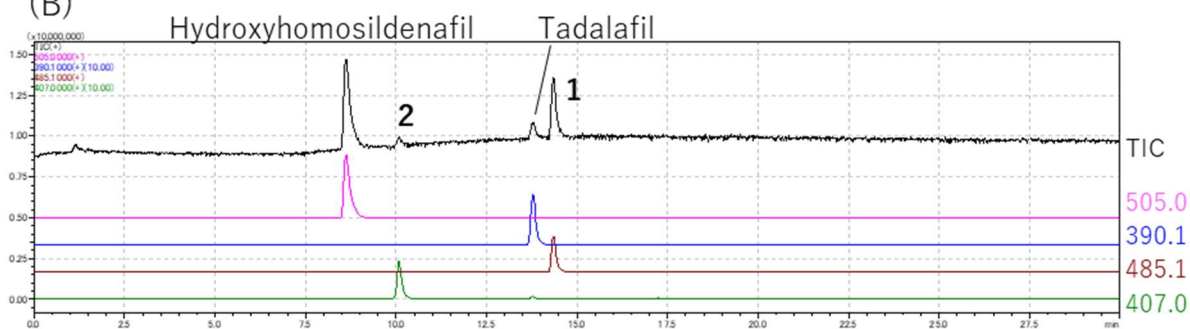


Fig. 4 TIC and mass chromatograms of food supplements for tonicity spiked with authentic dimethyldithiodenafil (1) and desmethylpiperazinyl propoxysildenafil (2)

(A) 陰荃增大丸, (B) 三便宝

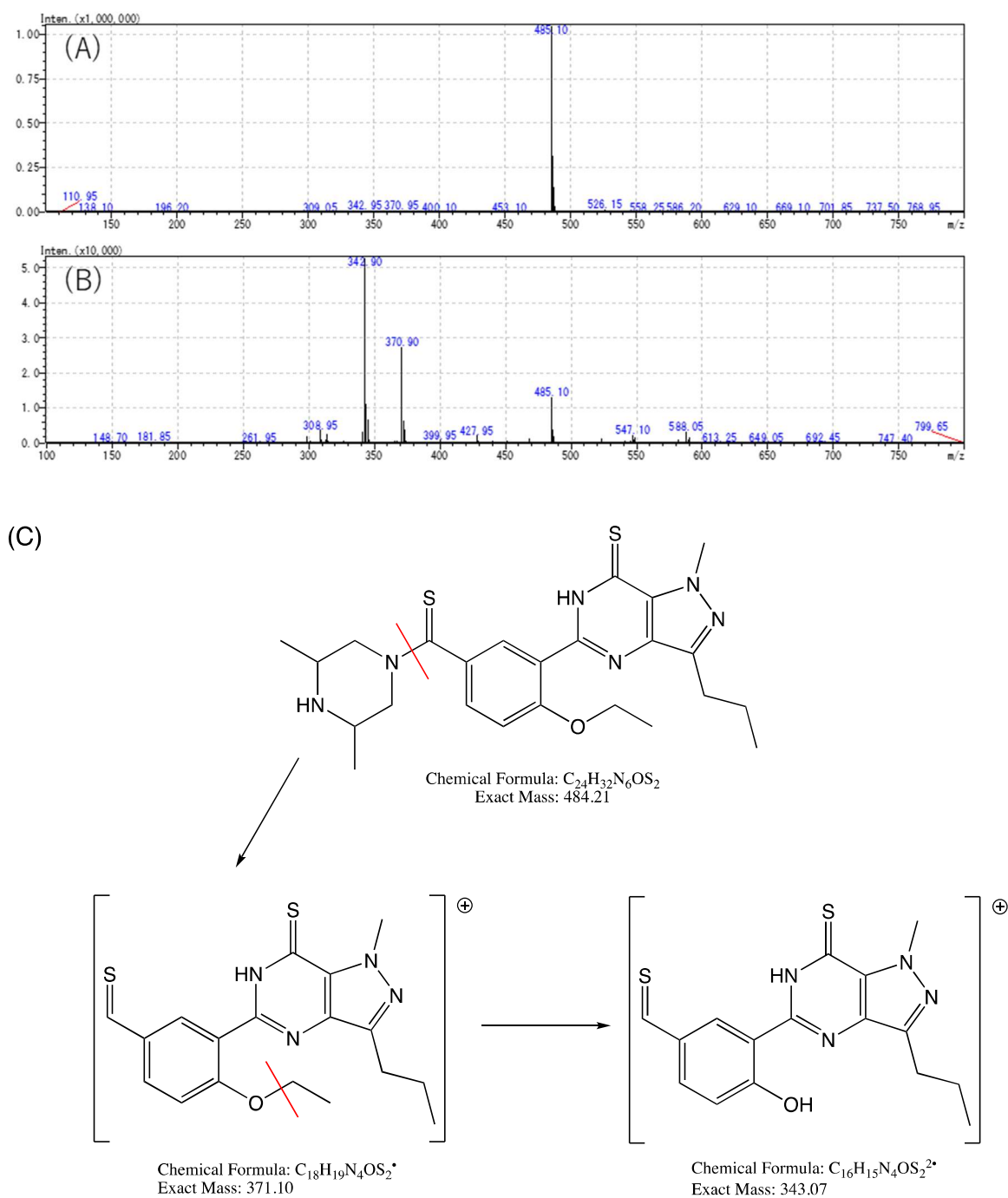


Fig. 5 Mass spectra obtained for dimethyldithiodenafil (**1**)

(A) scan mode (condition 1)

(B) in-source collision-induced dissociation (condition 2)

(C) proposed fragmentations of dimethyldithiodenafil (**1**)

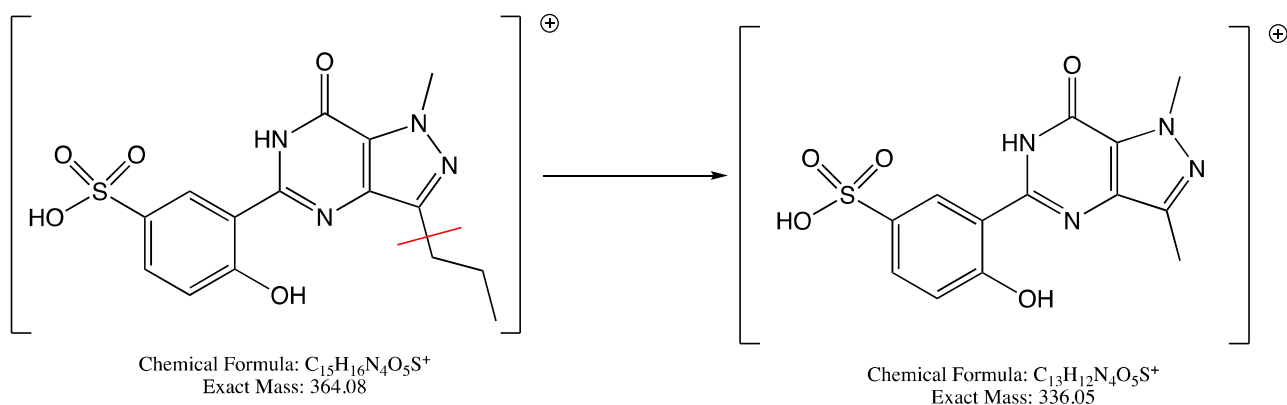
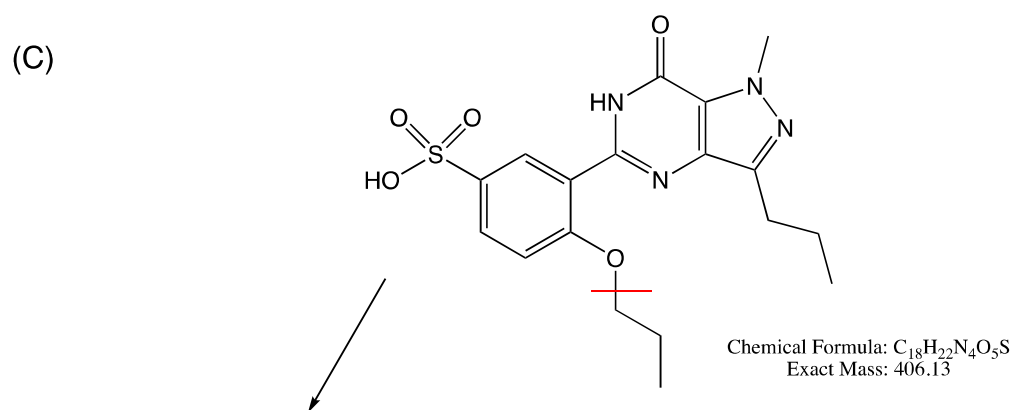
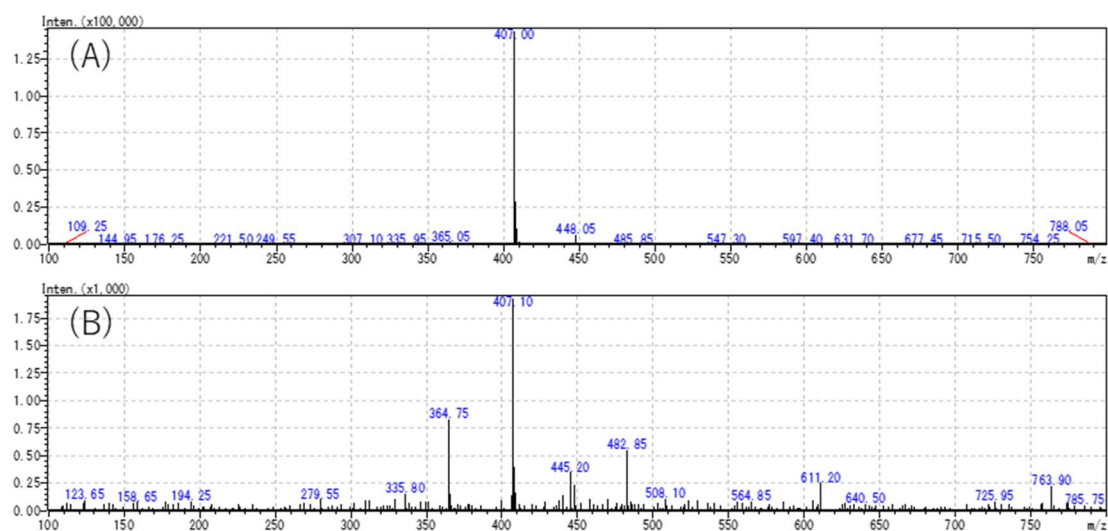


Fig. 6 Mass spectra obtained for desmethylpiperazinyl propoxysildenafil (2)

(A) scan mode (condition 1)

(B) in-source collision-induced dissociation (condition 2)

(C) proposed fragmentations of desmethylpiperazinyl propoxysildenafil (2)

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
トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品における Huperzine A の定量分析

研究分担者 辻本 恭 東京農工大学 工学府 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 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

トウゲシバ(*Huperzia serrata*) (ヒゲノカズラ科)は、全草がセンソウトウの名称で、「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、認知・記憶機能の改善や記憶・学習能力の向上の目的で、トウゲシバエキス含有健康食品として広く流通している。また、中華人民共和国においては、蛇足石杉、千層塔の名称で民間薬として止血、解毒、消炎剤として用いられている。トウゲシバより単離・構造決定されたアルカロイド Huperzine A は、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用、さらに、NMDA 型グルタミン受容体拮抗作用が報告されており、アルツハイマー型認知症治療薬として期待が持たれ研究がすすめられていた。一方、マウスに対する比較的強い致死活性があることから、Huperzine A が含まれる健康食品を過剰摂取した際に健康被害を引き起こす可能性が考えられた。これまでに、トウゲシバから抽出した Huperzine A によって吐き気や発汗に至った事例が報告されており、イタリアでトウゲシバエキス含有ダイエット用ハーブとの因果関係が疑われる薬物誘発性肝障害と診断された事例も報告されている。現在、トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品は広く流通しており、主にインターネット通販の手段を用いて容易に入手することが可能な状況となっている。そこで、市販のトウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品計 13 検体について UHPLC-PDA-MS を用いて Huperzine A の定性分析および定量分析を試みた。得られた定量結果と製品記載の摂取方法から、1 日あたりの Huperzine A 摂取量を算出した結果、一日の最大摂取量は 5 ~ 691 $\mu\text{g/day}$ の範囲に相当することが明らかになった。

研究協力者

新井玲子: 国立医薬品食品衛生研究所 非常勤職員

A. 研究目的

ヒゲノカズラ科植物であるトウゲシバ (*Huperzia serrata*) は、全草がセンソウトウの名称で、「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、認知・記憶機能の改善や記憶・学習能力の向上の目的で、トウゲシバエキス含有健康食品として広く流通している [1]。また、中華人民共和国においては、蛇足石杉、千層塔の名称で民間薬として止血、解毒、消炎剤として用い

られている [2]。

Huperzine A は *H. serrata* より 1986 年に上海薬物研究所の Liu らによって単離・構造決定されたアルカロイドであり [3]、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有している。さらに、NMDA 型グルタミン受容体拮抗作用が示され [4]、アルツハイマー型認知症治療薬として期待が持たれ研究がすすめられていた [5]。一方、マウスに対する比較的強い致死活性があることから (LD₅₀: 経口 5.2 mg/kg、腹腔内投与 1.8 mg/kg、皮下投与 3 mg/kg) [6]、Huperzine A が含まれる健康食品を過剰摂取した際に健康被害を引き起こす可能性が考えられた。これまでに、トウゲシバによる有害事象の報告は見当たらないが、トウゲシバから抽出した Huperzine A によって吐き気や発汗に至った事例が報告されている [7]。また、イタリアでトウゲシバエキス含有ダイエット用ハーブ抽出物を数回使用したところ、黄疸や掻痒、微熱を伴う右上腹部痛、上腹部圧痛、吐き気、嘔吐、褐色尿、白色便などの症状を訴え、医療機関を受診するに至った。その結果、当該製品との因果関係が疑われる薬物誘発性肝障害と診断された事例も報告されている [8]。

現在、トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品は広く流通しており、主にインターネット通販の手段を用いて容易に入手することが可能な状況となっている。そこで、市販のトウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品についてその安全性を確認するため UHPLC-PDA-MS を用いて定性分析を行うとともに、Huperzine A の定量分析を試みた。

B. 研究方法

【実験材料】

試薬:Huperzine A は和光純薬工業より購入した。トウゲシバエキスまたは Huperzine 含有健康食品 (13 種、Table 1): インターネットで市販されているものを入手し使用した。

【試料及び調製法】

標準溶液の調製

Huperzine A 1.0 mg を MeOH 1.0 ml に溶解し、標準原液とした。この原液を MeOH で希釈 (1→10、1→20、1→40、1→100、1→200、1→500、1→1000) し、それぞれ 100, 50, 25, 10, 5, 2, 1 µg/ml 溶液とした。

試料溶液の調製

市販のトウゲシバエキスおよび Huperzine (トウゲシバ抽出物) 含有健康食品 (計 13 種、Table 1) を検体として分析を行った。形態がハードカプセルとして市販されているものはカプセル内粉末をそのまま使用し、ソフトカプセルのものは抽出容器内でカプセルを裁断し抽出を行った。また、タブレット上の検体については 5錠を秤量し 1錠あたりの平均重量を算出した後ミキサーミル MM400 (Verder Scientific 社製) にて粉碎し (20 Hz、30 sec)、得られた粉末試料を用いて抽出を行った。製品に記載されている各検体の 1日あたりの最低使用量を (Table 1) MeOH 2.0 mL に懸濁し、超音波処理 (10 min) の後遠心分離した (1500 ×g、10 min)。上清をメンブランフィルター (0.45 µm) にて濾過し、試料原液とした。この原液を MeOH で希釈 (1→10) し、試料溶液として UHPLC-PDA-MS 定性分析および定量分析条件に附した。

【分析条件】

[UHPLC-PDA-MS] 装置: UltiMate 3000 RS LC system 及び Q Exactive Quadrupole-Orbitrap ハイブリッド型質量分析計 (Thermo Fisher Scientific 社製)、カラム: ACQUITY UPLC HSS T3 column (100×2.1 mm、particle size 1.8 µm、Waters 社製)

HPLC 条件

移動相: A: 0.1% ギ酸水溶液, B: 0.1% ギ酸-メタノール, サンプル注入量 2 µL

グラジエント条件: 5%B to 10%B (0-12 min), to 95%B (12-15 min, 3 min hold), 流速 0.4 mL/min, カラム温度 40 °C

PDA: DAD-3000 ダイオードアレイ検出器を使用し、198-600 nm の範囲で検出を行った。

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。

C. 研究結果

検量線の作成

標準原液を MeOH で希釈し、1 ~ 100 $\mu\text{g/mL}$ の検量線用標準試料溶液を調製した。この溶液について UHPLC-PDA-MS 測定を行い、PDA を用いて UV 310 nm におけるクロマトグラムについて Huperzine A のピーク面積を測定した。絶対検量線法により Huperzine A の検量線を作成し、 $R^2 > 0.999$ となった 1 ~ 25 $\mu\text{g/mL}$ を測定範囲と設定した (Fig. 1)。

トウゲシバエキスを含有する健康食品をサンプルとした Huperzine A の定量分析

定性分析として、トウゲシバエキスまたは Huperzine 含有健康食品 13 種の UHPLC-PDA-MS のクロマトグラムを確認した。このうち 12 サンプルより Huperzine A が検出された (Fig. 2)。サンプルに含まれる Huperzine A は、標品との直接比較を行い、両者の保持時間、UV スペクトルおよび ESI-(+)-MS スペクトルの一致により同定した (UV: Fig. 3; MS: Fig. 4)。

定量分析においては、UV 310 nm でのクロマトグラムにおいてピーク分離は十分であったので、このクロマトグラムを用いてピーク面積を算出し定量分析を行った。得られた定量結果と製品記載の摂取方法から 1 日あたりの Huperzine A 摂取量を算出した結果、一日の最大摂取量は 5 ~ 691 $\mu\text{g/day}$ の範囲に相当することが明らかになった (Table 2)。

D. 考察

Huperzine A は、中華人民共和国薬典には Huperzine A (石杉碱甲)、そのタブレット (石杉碱甲片)、注射液 (石杉碱甲注射液)、カプセル (石杉碱甲胶囊) が収載されており、その用法においては第五批化学药品说明书 (第 5 版化学藥品説明書) に Huperzine A の一日摂取量が 450 μg を超えてはいけなく、定められている [9]。今回の分析に供した検体の中では、Huperzine A の一日最大摂取量が中華人民共和国薬典において設定されている上限値を上回るものが 1 検体存在した (検体 8, Table 2)。日本国内に流通している健康食品は、①トウゲシバエキスを含有するもの (検体 1~5、7、12~13)、②植物から抽出された Huperzine A を含有するもの (検体 6、8-11) に大別される。その中では、②植物抽出物の Huperzine A を含有するものに Huperzine A は多く含まれていた。

E. 結論

今回の分析に供したサンプルの中では、その製品の一日当たりの最大摂取量に従った摂取により、上記の中華人民共和国薬典収載の一日摂取量の上限値を上回るものが 1 検体存在した (690 $\mu\text{g/day}$)。また、今回分析に供したもの以外にも多くのトウゲシバエキスおよび Huperzine A 含有健康食品は現在流通している。従って、今後さらにサンプルを増やし、定量分析を行う必要があるものと考えられる。

F. 研究発表

1. 学会発表

辻本 恭、小関良宏、袴塚高志、内山奈穂子: トウゲシバエキス含有健康食品中に含まれる Huperzine A の分析. 日本食品化学学会 第 26 総会・学術大会 (2020 年 8 月. 誌上開催)

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] 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
<https://www.mhlw.go.jp/content/000658256.pdf> (Accessed, March, 2021)
- [2] 中华人民共和国药典 2015 年版 第二部、163.
- [3] Liu, J.-S.; Zhu, Y.-L.; Yu, C.-M.; Zhou, Y.-Z.; Han, Y.-Y.; Wu, F.-W.; Qi, B.-F. The Structures of Huperzine A and B, Two New Alkaloids Exhibiting Marked Anticholinesterase Activity. *Can J. Chem.* 1986, 64, 837-839.
- [4] Zhang, J.-M.; Hu, G.-Y. Huperzine A, a nootropic alkaloid, inhibits N-methyl-D-aspartate-induced current in rat dissociated hippocampal neurons. *Neuroscience*, 2001, 105, 113-119.
- [5] Yang, G.; Wang, Y.; Tian, J.; Liu, J.-P. Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 2013, 8, e74916.
- [6] Yan, X.-F.; Lu, W.-H.; Lou, W.-J.; Tang, X.-C. Effects of huperzine A and B on skeletal muscle and the electroencephalogram. *Acta Pharmacol. Sin.* 1987, 8, 117-123.
- [7] Zhang, R. W.; Tang, X. C.; Han, Y. Y.; Sang, G. W.; Zhang, Y. D.; Ma, Y. X.; Zhang, C. L.; Yang, R. M. Drug evaluation of huperzine A in the treatment of senile memory disorders. *Acta Pharmacol. Sin.* 1991, 12, 250-252.
- [8] Tarantino, G.; Pezzullo, M. G.; di Minno, M. N. D.; Milone, F.; Pezzullo, L. S.; Milone, M.; Capone, D. Drug-induced liver injury due to "natural products" used for weight loss: a case

report. *World J Gastroenterol.* 2009, 15, 2414-2417.

- [9] 石杉碱甲胶囊说明书；第五批化学药品说明书
<https://www.nmpa.gov.cn/wwwroot/hy5/078.htm> (Accessed, April, 2021)

Table 1 本研究に用いたトウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品

表示						
No.	原材料名	内容量	1 粒あたりの量	用量	トウゲシバエキス量	Huperzine A として
1	マルトデキストリン、トウエシバエキス	ハードカプセル 5.58 g (1 粒 186 mg)	186 mg (140 mg)	1 粒/日	10 mg	100 µg
2	DHA 含有精製魚油、ウコンエキス末、食物繊維 (難消化性デキストリン)、スクワレン、秋ウコン粉末、シダ抽出物、黒コショウ抽出物 / ゼラチン、ビタミン C、グリセリン、ビタミン E、ビタミン B6、ミシロウ、グリセリン脂肪酸エステル、ビタミン B2、カカオ色素、植物レシチン(大豆由来)、ビタミン B1、ビタミン B12	ソフトカプセル 32.4 g (60 粒 x 540 mg)	540 mg	2 粒/日		13 µg
3	大豆レシチン(ホスファチジルコリン含有)、DHA・EPA 含有精製魚油、ゴツコラエキス、イチョウ葉エキス、ビタミン E、トウゲシバエキス、葉酸、ビタミン B12、ゼラチン、乳化剤、グリセリン	ソフトカプセル 90 カプセル x 250 mg	250 mg	3 粒 / 日	60 mg (3 カプセル)、製品に記載なし	
4	DHA・EPA 含有精製魚油、ゴツコラエキス末、シダ抽出物、イチョウ葉エキス末/ゼラチン、レシチン(大豆由来)、V-E、ミシロウ、乳化剤、カラメル色素、葉酸、V-B12	ソフトカプセル	390 mg (250 mg)	2-4 粒/日	20 mg	
5	DHA・EPA 含有精製魚油、ゴツコラエキス末、シダ抽出物、イチョウ葉エキス末/ゼラチン、レシチン(大豆由来)、V-E、ミシロウ、乳化剤、カラメル色素、葉酸、V-B12	ソフトカプセル 120 粒 x 380 mg	380 mg (250 mg)	2-4粒/日	20 mg	
6	Vitamin B12, Huperzine A (club moss extracts), alpha GPC, Phosphatidyl Serine	(ハードカプセル) 60 veg capsules		2 粒 / 日		200 µg
7	Vitamin D, Vitamin B12, Fish oil, KSM-66 (Ashwagandha extract), Gwinkgo extract, Gotu Koda extract, Ac-L-Carnitine, Phosphatidylserine, Asian Ginseng extract, Rhodiola (Rhodiola Rosea) extract, Toothed clubmoss extract (1% Huperzine-A), BioPerine complex (Black pepper extract, Ginger extract)	(ソフトカプセル) 60 liquid soft gels		2 粒 / 日	0.5 mg	
8	Huperzine A (from toothed clubmoss extract [whole herb])	(ハードカプセル) 60 veg capsules		1~4 カプセル / 日		200 µg
9	Huperzine A	(錠剤) 120 tabltis	400 mg	4> tablet / day		200 µg
10	Huperzine A (from Huperzia Serrata)	(錠剤) 30 tablets		1 tablet / day		50 µg
11	Huperzine A (from Huperzia serrata whole plant extract)	(錠剤) 120 tablets		1 tablet / daily.		200 µg
12	イチョウエキス(イチョウ) 60 mg, RoseOx(標準ローズマリー葉エキス) 25 mg, ホスファチジルセリン 15 mg, フェルジン複合体 (Huperzia serrata) (モス) 25mcg, L-グルタミン(フリーフォーム) 125 mg, Gotu Kola (Centella asiatica) (4:1 抽出物) (リーフ) 125 mg, コリン(酒石酸コリンから) 50 mg	120 ベジカプセル		1~2 カプセル / 日		25 µg
13	ギンコビローバエキス 60 mg (フラボングリコンド 24% 以上、ギンコライド 6%) (葉), RoseOx 25 mg (ローズマリー葉標準化エキス) (カルノシン酸 6% 以上), ホスファチジルセリン 15 mg (大豆由来), ヒューベルジン A 25 mcg トウゲシバ(コケ), L-グルタミン 125 mg (フリーフォーム), ゴツコラ 125 mg (4倍濃縮エキス) (葉), コリン 50 mg(重酒石酸コリン)	60 ベジタブカプセル		1~2 カプセル / 日		25 µg

Table 2 トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品中の Huperzine A の定量分析

No.	表示						測定値			
	原材料名	内容量	1 粒あたりの量	用量 (1 日あたり)	トウゲシバエキス量	Huperzine A として	試料溶液中の量 (μg/ml)	1 錠 (カプセル) の量 (μg)	平均値 (μg)	最大摂取量 (μg/day)
1	マルトデキストリン、トウゲシバエキス	ハードカプセル 5.58 g (1 粒 186 mg)	186 mg (140 mg)	1 粒	10 mg	100 μg	3.76 3.85 3.89	75.13 76.97 77.81	76.63	76.63
2	DHA 含有精製魚油、ウコンエキス末、食物繊維 (難消化性デキストリン)、スクワレン、秋ウコン粉末、シダ抽出物、黒コショウ抽出物 / ゼラチン、ビタミン C、グリセリン、ビタミン E、ビタミン B6、ミツロウ、グリセリン脂肪酸エステル、ビタミン B2、カロチン色素、植物レシチン (大豆由来)、ビタミン B1、ビタミン B12	ソフトカプセル 32.4 g (60 粒 × 540 mg)	540 mg	2 粒		13 μg	0.26 0.33 0.29	5.18 6.68 5.84	5.90	11.80
3	大豆レシチン (ホスファチジルコリン含有)、DHA・EPA 含有精製魚油、ゴツコラエキス、イチョウ葉エキス、ビタミン E、トウゲシバエキス、葉酸、ビタミン B12、ゼラチン、乳化剤、グリセリン	ソフトカプセル 90 粒 × 250 mg	250 mg	3 粒	60 mg (3 粒)		0.13 0.14 0.11	2.67 2.89 2.27	2.61	7.83
4	DHA・EPA 含有精製魚油、ゴツコラエキス末、シダ抽出物、イチョウ葉エキス末 / ゼラチン、レシチン (大豆由来)、V-E、ミツロウ、乳化剤、カラメル色素、葉酸、V-B12	ソフトカプセル	390 mg (250 mg)	2-4 粒	20 mg		0.52 0.52 0.51	10.49 10.45 10.30	10.41	41.64
5	DHA・EPA 含有精製魚油、ゴツコラエキス末、シダ抽出物、イチョウ葉エキス末 / ゼラチン、レシチン (大豆由来)、V-E、ミツロウ、乳化剤、カラメル色素、葉酸、V-B12	ソフトカプセル 120 × 380 mg	380 mg (250 mg)	2-4 粒	20 mg		0.52 0.53 0.52	10.31 10.63 10.41	10.45	41.80
6	Vitamin B12, Huperzine A (club moss extracts), alpha GPC, Phosphatidyl Serine	(ハードカプセル) 60 veg capsules		2 粒		200 μg	5.24 5.63 5.01	104.82 112.63 100.28	105.91	211.82
7	Vitamin D, Vitamin B12, Fish oil, KSM-66 (Ashwagandha extract), Gwinkgo extract, Gotu Koda extract, Ac-L-Carnitine, Phosphatidylserine, Asian Ginseng extract, Rhodiola (Rhodiola Rosea) extract, Toothed clubmoss extract (1% Huperzine-A), BioPerine complex (Black pepper extract, Ginger extract)	(ソフトカプセル) 60 liquid soft gels		2 粒	0.5 mg		ND ND ND	ND ND ND	ND	ND
8	Huperzine A (from toothed clubmoss extract [whole herb])	(ハードカプセル) 60 veg capsules		1~4 カプセル		200 μg	8.74 8.67 8.53	174.78 173.38 170.60	172.92	691.68
9	Huperzine A	(錠剤) 120 tabls	400 mg	4> tablet		200 μg	2.68 2.63 2.64	53.62 52.52 52.73	52.96	211.83
10	Huperzine A (from Huperzia Serrata)	(錠剤) 30 tablets		1 tablet		50 μg	2.63 2.63 2.59	52.66 52.69 51.74	52.36	52.36
11	Huperzine A (from Huperzia serrata whole plant extract)	(錠剤) 120 tablets		1 tablet		200 μg	10.69 11.20 11.05	213.87 224.03 221.05	219.65	219.65
12	イチョウエキス (イチョウ) 60 mg, RoseOx (標準ローズマリー葉エキス) 25 mg, ホスファチジルセリン 15 mg, フェルジン複合体 (Huperzia serrata) (モス) 25μg, レグルタン (フリーフォーム) 125 mg, Gotu Kola (Centella asiatica) (4:1 抽出物) (リーフ) 125 mg, コリン (酒石酸コリンから) 50 mg	120 ペジカプセル		1-2 カプセル		25 μg	0.12 0.15 0.12	2.50 3.01 2.39	2.63	5.26
13	ギンコビローバエキス 60 mg (フラボングリコンド 24% 以上、ギンコライド 6%) (葉) RoseOx 25 mg (ローズマリー葉標準化エキス) (カルシン酸 6% 以上)、ホスファチジルセリン 15 mg (大豆由来)、ヒューペルジン A 25 μg トウゲシバ (コケ)、レグルタン 125 mg (フリーフォーム)、ゴツコラ 125 mg (4倍濃縮エキス) (葉)、コリン 50 mg (重酒石酸コリン)	60 ベジタブルカプセル		1-2 カプセル		25 μg	0.13 0.17 0.11	2.65 3.47 2.20	2.78	5.55

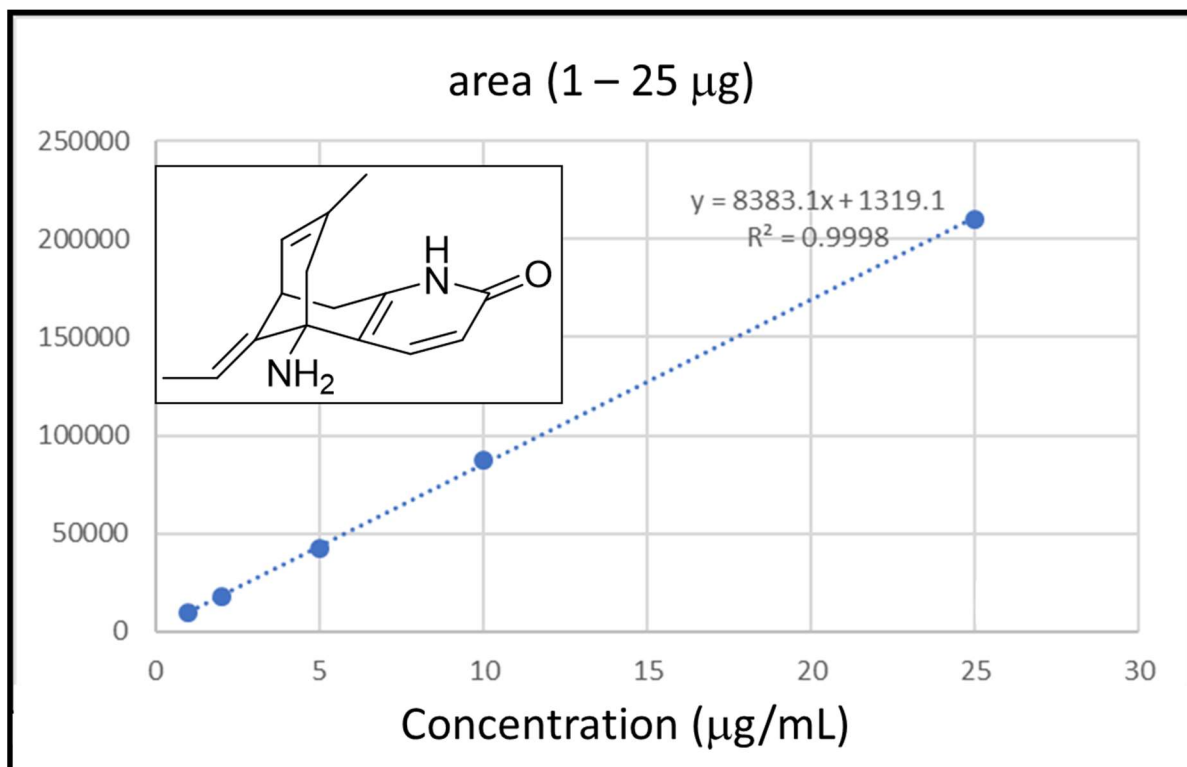


Fig. 1 Huperzine A の検量線

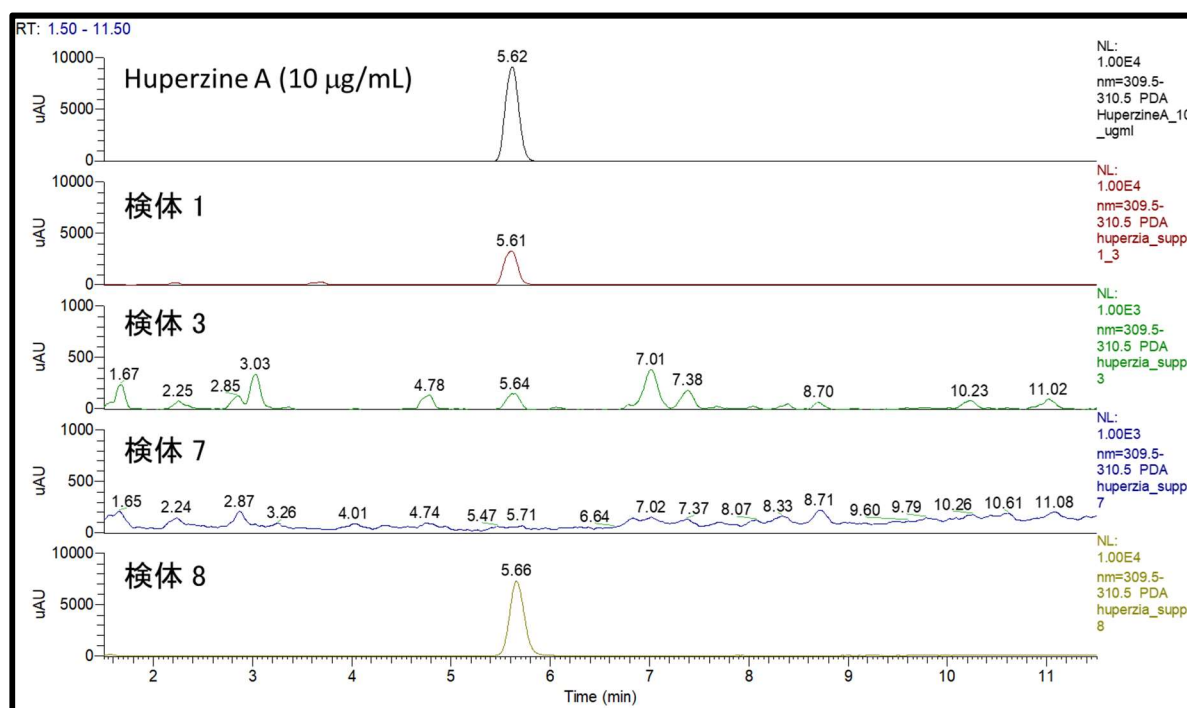


Fig. 2 Huperzine A および検体 1, 3, 7, 8 の UHPLC-UV クロマトグラム (310 nm)

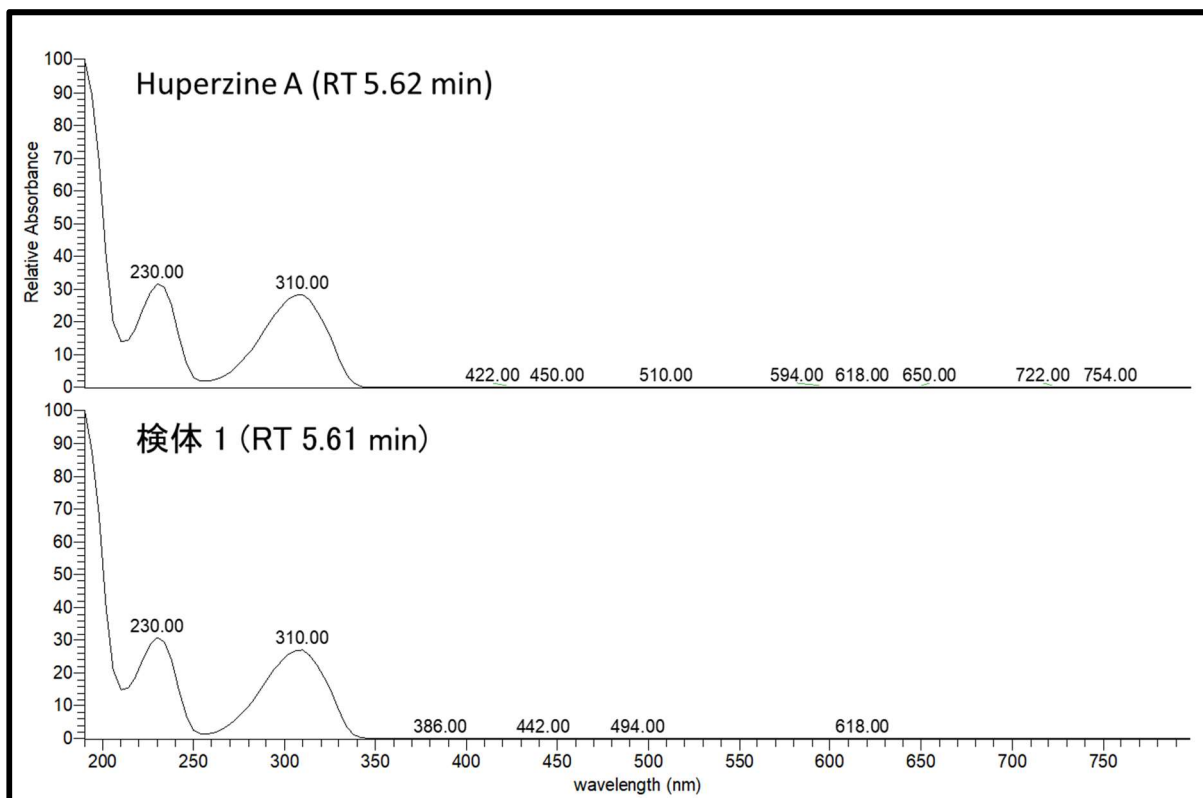


Fig. 3 Huperzine A と検体 1 の UV スペクトル

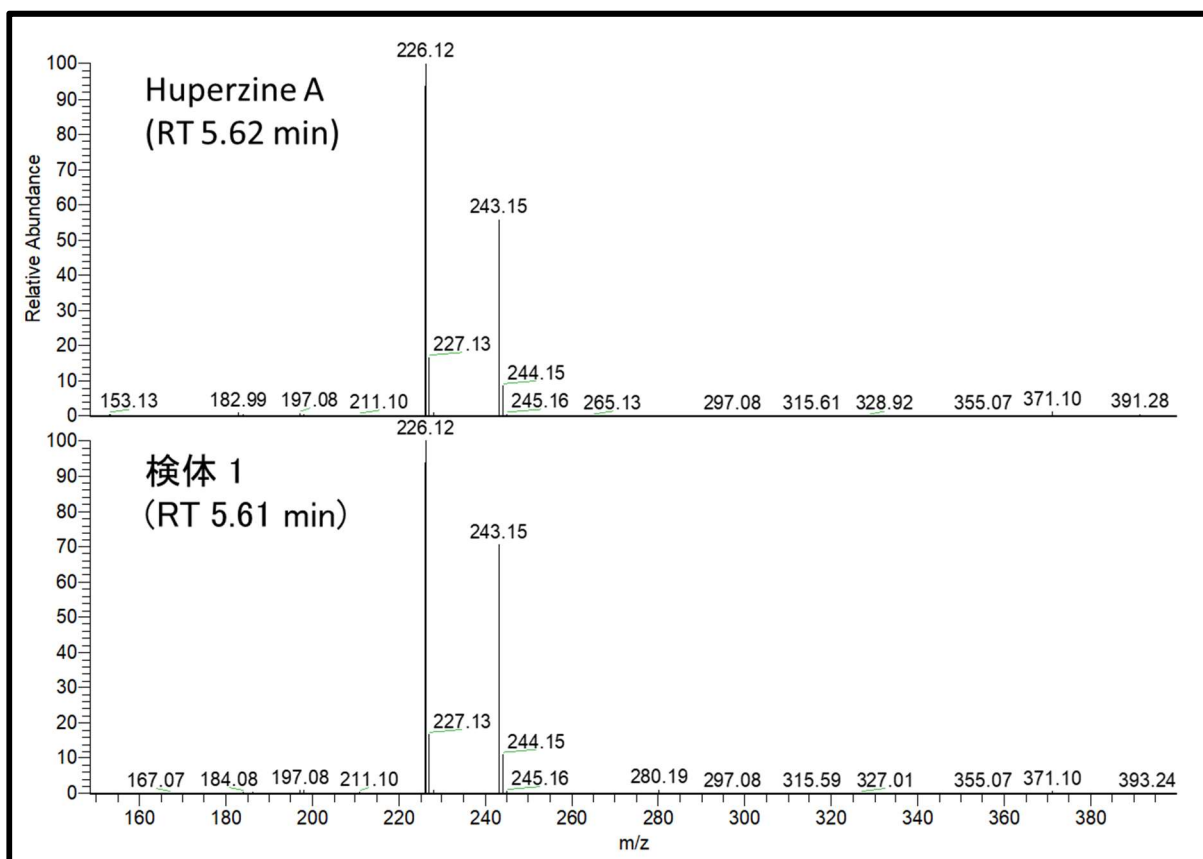


Fig. 4 Huperzine A と検体 1 の ESI(+)-MS スペクトル

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:食薬区分リストの整備に関する研究
センソウトウ(トウゲシバ)の成分本質(原材料)の分類変更に関する調査

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 辻本 恭 東京農工大学 工学府 特任助教

センソウトウ(別名:トウゲシバ)は、その全草が「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)に掲載されており、認知・記憶機能の改善などを謳ったトウゲシバエキス含有健康食品が流通している。本植物は、多数のアルカロイドを含有しており、それら成分の薬理作用も報告されている。そこで本研究では、センソウトウ(トウゲシバ)について、既報の薬理作用や毒性情報などを調査し、現在の非医リストから専ら医リストへの移行の可能性について検討した。

本調査の結果、センソウトウの含有成分として報告のあった 119 化合物中 113 化合物がアルカロイド(含窒素化合物)であった。また、含有成分である *huperzine A* は中国薬典に記載されている。さらに、含有 4 成分(*lycopodine*, *lycoctonine*, *huperzine A*, *huperzine B*)の急性毒性を調査した結果、*lycopodine* 及び *huperzine B* は劇薬相当、*huperzine A* は毒薬相当であった。また、4 成分いずれも痙攣や呼吸抑制、運動失調などの中枢神経作用が観察されていた。従って、センソウトウは、「専ら医リスト」の考え方にある「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた。以上の調査結果から、センソウトウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。

研究協力者

里 香世子:国立医薬品食品衛生研究所 非常勤職員

A. 研究目的

センソウトウ(別名:トウゲシバ)は、その全草が、「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)に掲載されており、認知・記憶機能の改善や記憶・学習能力の向上を謳ったトウゲシバエキス含有健康食品として広く流通している [令和 2 年度報告書、辻本ら、「トウゲシバエキスおよび

Huperzine 含有健康食品における *Huperzine A* の定量分析」参照]。本植物からは、*huperzine A* など多数のアルカロイドが単離同定されており、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用などの薬理作用が報告されているとともに、マウスに対する比較的強い致死活性(LD50:マウス経口 5.2 mg/kg 他)も報告されている。

この状況を鑑み、現在非医リストに分類されているセンソウトウについて、既報の薬理作用や毒性情報などを調査し、現在の非医リストから専ら医リストへの移行の可能性について検討するため、本調査を行った。

B. 研究方法

成分本質（原材料）の分類にかかる照会様式（植物・動物等由来）に沿って、以下項目について、文献、各種公定書やデータベースなどを参考とし、調査を行った。

1. 成分本質（原材料）の概要：植物・動物等由来
2. 含有成分等に関する情報
3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報
4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報
5. 食経験に関する情報
6. 成分本質の安全性に関する情報
7. 含有成分等の安全性に関する情報
8. 諸外国における評価と規制に関する情報

C. 研究結果

調査結果については、別紙1に示した。

1. 成分本質（原材料）の概要：植物・動物等由来

センソウトウは、別名トウゲシバとも呼ばれ、中国名は蛇足石松であり、学名は、*Lycopodium serratum* もしくは、*Huperzia serrata* である。

2. 含有成分等に関する情報

トウゲシバには、多数のリコポジンアルカロイドが含まれており [資料 1,2,4,6,9]、主に lycopodine 型、lycodine 型、fawcettimine 型、phlegmarine 型及びその他の 4 つに分類される [資料 9]。今回調査した結果、含有成分として報告されていた 119 化合物のうち 113 化合物がアルカロイド（含窒素化合物）であった。このうち、主要なアルカロイドとして、huperzine A、huperzine B、lycopodine などが挙げられるが、後述の通り、複数の中枢作用を含む薬理作用が報告されている huperzine A のセンソウトウ全草での含量は約 0.007%であった [資料 9]。

3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報

する情報

センソウトウは、国内、海外いずれにおいても医薬品としての承認実態はなかった。一方、民間薬的な使用としては、収れん性止血、解熱作用が報告されている。また、中国では薬用として用いられている [資料 4,5]。

4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報

センソウトウの含有成分である huperzine A は、中国薬典に収載されており、そのカプセル剤、注射剤、錠剤も同様に中国薬典に収載されている [資料 10]。

5. 食経験に関する情報

国内では、別名のトウゲシバのエキスがサプリメントとして流通している [資料 11-1]。なお、国内流通製品の huperzine A 定量分析結果については、別途、今年度の本報告書として報告されている [令和 2 年度報告書、辻本ら、「トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品における Huperzine A の定量分析」参照]。また、海外においても同様に、サプリメントとしての流通実態がある [資料 11-2]。

6. 成分本質の安全性に関する情報

センソウトウ自体の急性毒性データの報告はなかった。その他の毒性データとしては、ヒト由来細胞毒性試験 (in vitro) において、全草 80%エタノールエキスの IC₅₀ は 29mg/L であった [資料 8-2]。

7. 含有成分等の安全性に関する情報

センソウトウの含有成分のうち、lycopodine、lycoctonine、huperzine A、huperzine B については、急性毒性データが報告されている [資料 8-5~8-8]。各化合物の LD₅₀ 及び観察された挙動等について、一部を以下に示す。

●lycopodine : 27.58 mg/kg (mouse, i.v.)

痙攣または発作閾値への影響

●lycoctonine : >392 mg/kg (mouse, s.c.)

運動失調

●huperzine A :

(1) 2.472 mg/kg (rat, i.p.)

痙攣または発作閾値への影響, 呼吸抑制, 涙液分泌

(2) 2.5 mg/kg (rat, i.v.)

(3) 15 mg/kg (rat, p.o.)

(4) 1.793 mg/kg (mouse, i.p.)

痙攣または発作閾値への影響, 呼吸抑制, 涙液分泌

(5) 0.63 mg/kg (mouse, i.v.)

(6) 5.2 mg/kg (mouse, p.o.)

●huperzine B :

(1) 43.841 mg/kg (rat, i.p.)

痙攣または発作閾値への影響, 呼吸抑制, 涙液分泌

(2) 25.125 mg/kg (mouse, i.p.)

痙攣または発作閾値への影響, 呼吸抑制, 涙液分泌

これら LD50 値から, lycopodine 及び huperzine B は劇薬相当, huperzine A は毒薬相当と考えられた。また, 投与後の挙動として, lycopodine, huperzine A 及び huperzine B は痙攣や呼吸抑制等, lycoctonine は運動失調が観察されていることから, いずれも中枢神経作用を有することが示された。

8. 諸外国における評価と規制に関する情報

米国, ドイツ, 欧州等の諸外国における規制に関する情報は無かった。

D. 考察

センソウトウ(トウゲシバ)には多くのアルカロイドが含まれており, そのうち, 4 成分の急性毒性を調査した結果, lycopodine 及び huperzine B は劇薬相当, huperzine A は毒薬相当であった。また, lycopodine, huperzine A 及び huperzine B は痙攣や呼吸抑制等, lycoctonine は運動失調など中枢神経作用が観察されていた。

「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料) リスト」の考え方として, 毒性の強いアルカロイド、毒性タンパク等、その他毒劇薬指

定成分に相当する成分を含む物(ただし、食品衛生法で規制される食品等に起因して中毒を起こす植物性自然毒、動物性自然毒等を除く)とある。前述の含有成分(huperzine A, huperzine B 及び lycopodine)の急性毒性データから, センソウトウは, 「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた。従って, センソウトウは, 専ら医リストに移行することが妥当であると考えられた。

E. 結論

非医リストに分類されているセンソウトウ(トウゲシバ)について, 既報の薬理作用や毒性情報などを調査し, 現在の非医リストから専ら医リストへの移行の可能性について検討した。センソウトウには多くのアルカロイドが含まれており, そのうち, 4 成分(lycopodine, lycoctonine, huperzine A, huperzine B)の急性毒性を調査した結果, lycopodine 及び huperzine B は劇薬相当, huperzine A は毒薬相当であった。また, 4 成分いずれも, 痙攣や呼吸抑制, 運動失調などの中枢神経作用が観察されていた。従って, センソウトウは, 「専ら医リスト」の考え方にある「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた。以上の調査結果から, センソウトウは, 「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

該当無し

2. 誌上発表

該当無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

H. 参考文献

別紙1の資料リスト参照。

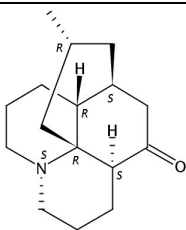
センソウトウ(トウゲシバ)

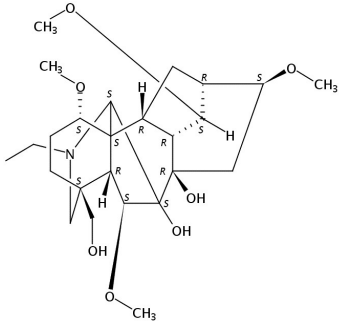
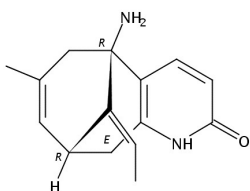
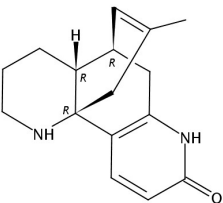
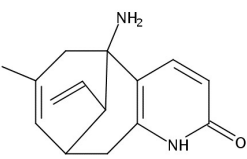
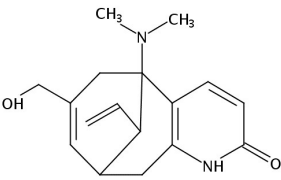
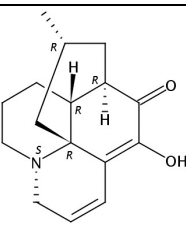
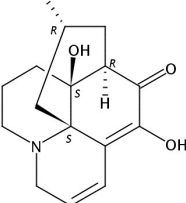
1. 成分本質(原材料)の概要:植物・動物等由来

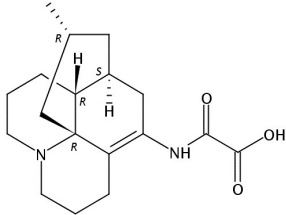
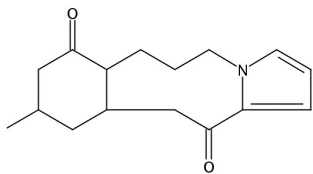
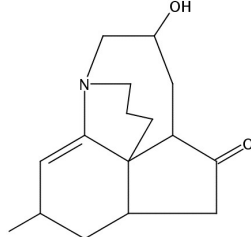
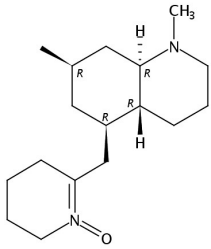
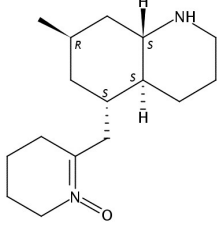
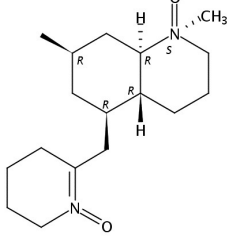
項目		資料番号
一般的名称	センソウトウ(千層塔)	
他名等	トウゲシバ(峠柴)	
英名・現地名	中国:蛇足石松	
学名(科・属)	<i>Lycopodium serratum</i> Thunb. <i>Huperzia serrata</i> (Thunb.) Trevis. <i>Huperzia serrata</i> (Thunb.) Rothm (ヒカゲノカズラ科:Lycopodiaceae)	
使用部位	全草	
現在の区分	非医(全草)	
同じ属又は科の既判断 成分本質の分類	品目及び部位: 判断: 流通実態:	

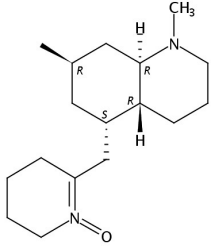
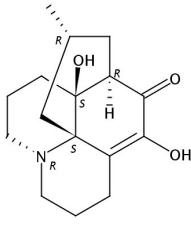
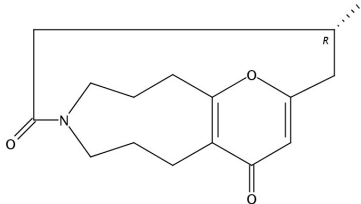
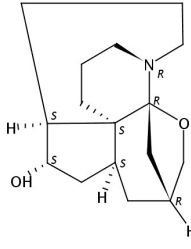
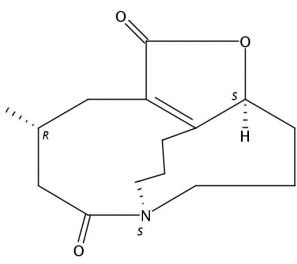
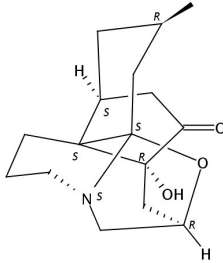
2. 含有成分等に関する情報

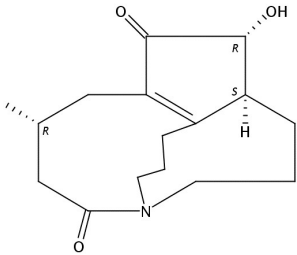
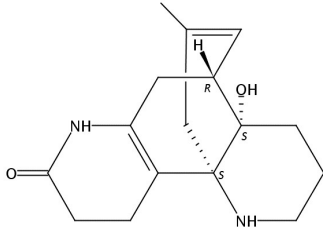
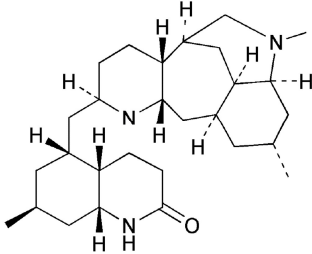
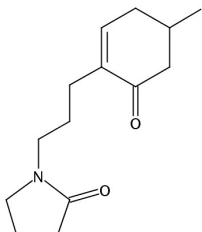
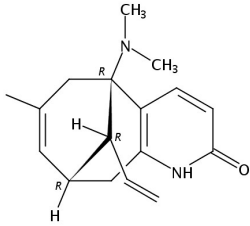
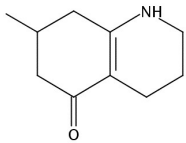
項目(調べたものにチェックを入れること)		資料番号
検索元	☐ SciFinder ☒ 化合物大辞典(CCD) ☒ KNApSAcK ☐ Google Scholar ☐ PubMed ☐ その他()	

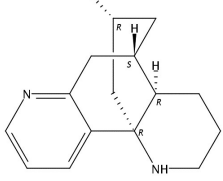
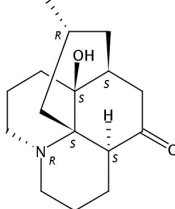
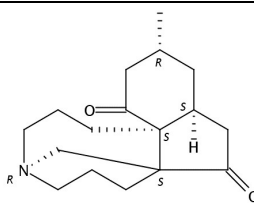
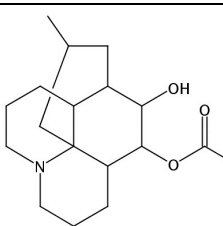
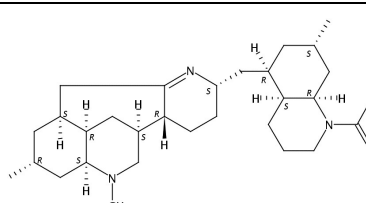
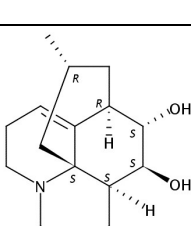
No.	化合物名	組成式	構造式	CAS	成分本質中の 含有量	文献書誌情報	資料番号
1	Lycopodine Lycopodine; (-)- form	C ₁₆ H ₂₅ NO		466-61-5		CCD/KNApSAcK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752-772	資料1.2.9

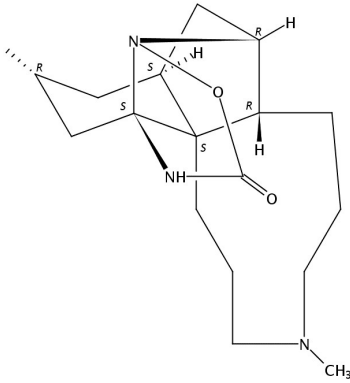
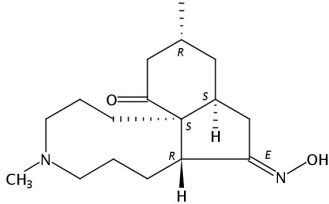
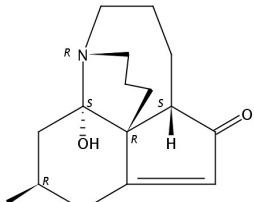
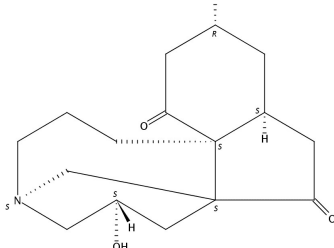
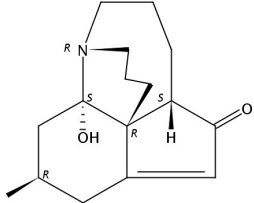
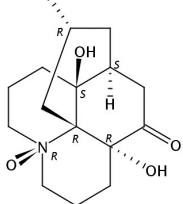
2	Lycoctonine	$C_{25}H_{41}NO_7$		26000-17-9		KNApSAcK	資料2
3	Huperzine A Selagine, Fordine, Isoselagine	$C_{15}H_{18}N_2O$		102518-79-6	0.007%	CCD The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料1.6.9
4	Huperzine B	$C_{16}H_{20}N_2O$		103548-82-9		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料1.2.9
5	Huperzine C	$C_{15}H_{18}N_2O$		163089-71-2		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料9
6	Huperzine D	$C_{17}H_{22}N_2O$ 2		163047-27-6		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料9
7	Huperzine E	$C_{16}H_{21}NO_2$		371918-17-1		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料9
8	Huperzine F	$C_{16}H_{21}NO_3$		371918-18-2		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料9

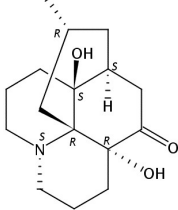
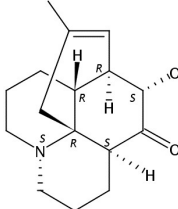
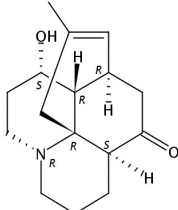
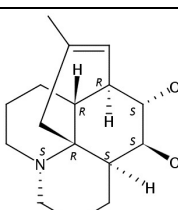
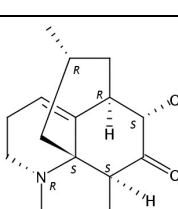
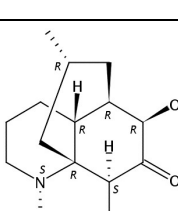
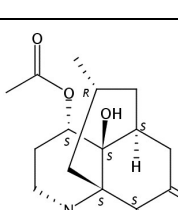
9	Huperzine G	$C_{18}H_{26}N_2O_3$		220205-68-5		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
10	Huperzine H	$C_{16}H_{21}NO_2$		245432-14-8		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
11	Huperzine I (2α-hydroxyfawcettidine)	$C_{16}H_{23}NO_2$		291764-11-9		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
12	Huperzine J	$C_{17}H_{30}N_2O$		316821-09-7		CCD The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料1.9
13	Huperzine K	$C_{16}H_{28}N_2O$		316821-10-0		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
14	Huperzine L	$C_{17}H_{30}N_2O_2$		316821-11-1		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9

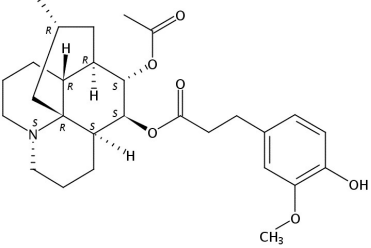
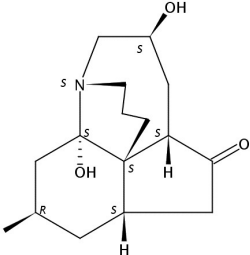
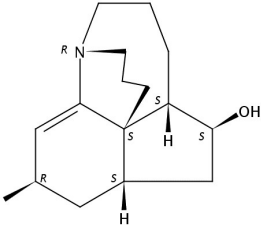
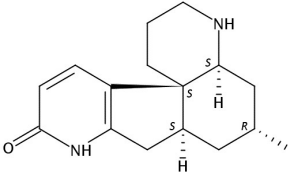
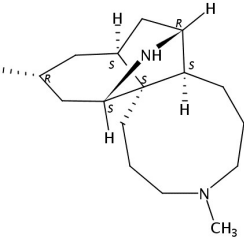
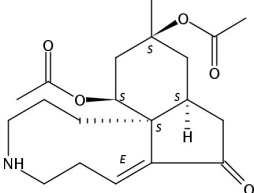
15	Huperzine M, Lycoposerramine Y	$C_{17}H_{30}N_2O$		927813-33-0		CCD	資料1
16	Huperzine O	$C_{16}H_{23}NO_3$		314285-43-3		The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004,21,752-772	資料9
17	Huperzine P	$C_{16}H_{21}NO_3$		292601-58-2		The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004,21,752-772	資料9
18	Huperzine Q	$C_{16}H_{25}NO_2$		441756-04-3		The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004,21,752-772	資料9
19	Huperzine R	$C_{15}H_{21}NO_3$		443776-29-2		The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004,21,752-772	資料9
20	Huperzine S (2β,13β-epoxyalopecuridine)	$C_{16}H_{23}NO_3$		618457-04-8		The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004,21,752-772	資料9

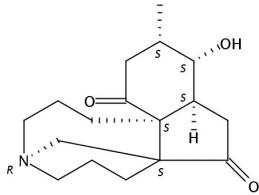
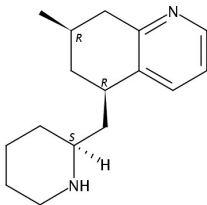
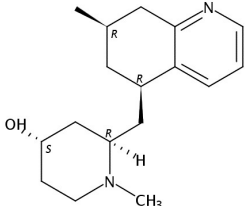
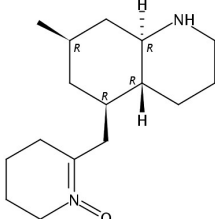
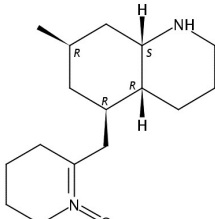
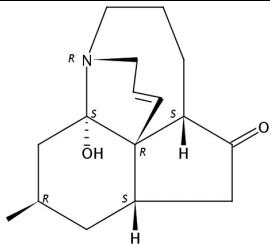
21	Huperzine T (5 α -hydroxy-6-oxodihydrophlegma riurine A)	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃		618457-05-9		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
22	Huperzine U (2,3-dihydro-12-hydroxyhuperzine B) (	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂		618457-06-0		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
23	Huperzine V			ND		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
24	Huperzine W	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂		439694-98-1		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
25	Huperzine	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O		119188-49-7		CCD	資料1
26	Huperzine B	C ₁₀ H ₁₅ NO		361380-80-5		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9

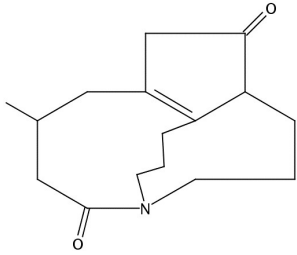
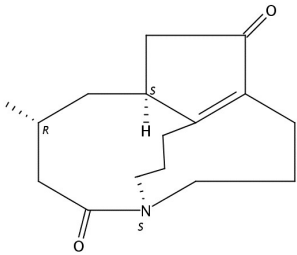
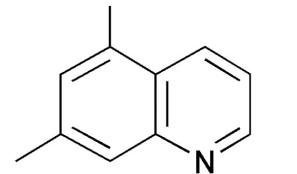
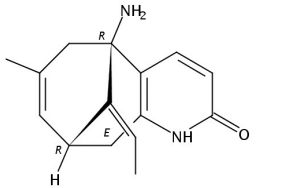
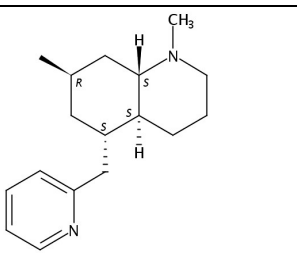
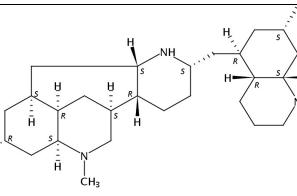
27	Lycodine	$C_{16}H_{22}N_2$		20316-18-1		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004, 21, 752–772	資料1.2.9
28	Lycodoline	$C_{16}H_{25}NO_2$		6900-92-1		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004, 21, 752–772	資料1.2.9
29	Lycoflexine Lycobergine	$C_{17}H_{25}NO_2$		52485-00-4		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004, 21, 752–772	資料1.2.9
30	Lycoclavine (5β-O-acetyl-6α -hydroxy-dihydrolycopodine)	$C_{18}H_{29}NO_3$		6900-91-0		The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004, 21, 752–772	資料9
31	Lucidine B (serratanine A)	$C_{30}H_{49}N_3O$		71384-23-1		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004, 21, 752–772	資料1.2.9
32	Lucidioline(Δ11,12-5b,6a-dihydroxydihydro-lycopodine)	$C_{16}H_{25}NO_2$		22594-91-8		KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004, 21, 752–772	資料2.9

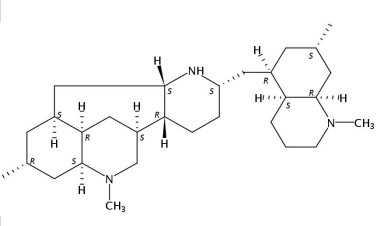
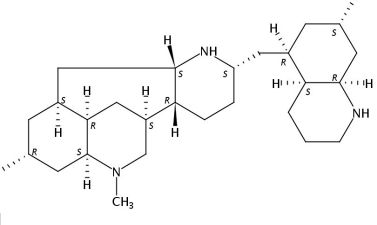
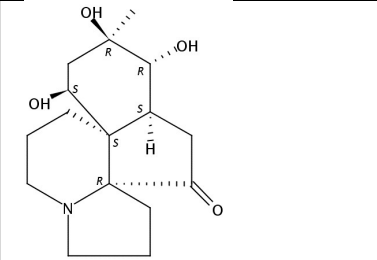
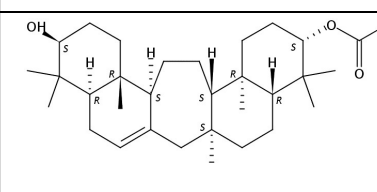
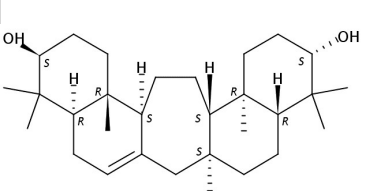
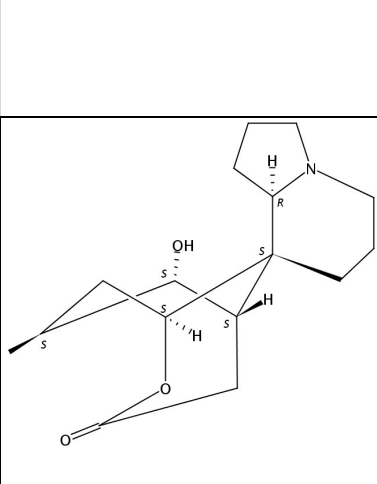
33	Lycoposerramine A	$C_{18}H_{29}N_3O_2$		392725-16-5		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
34	Lycoposerramine B	$C_{17}H_{28}N_2O_2$		840489-33-0		CCD	資料1
35	Lycoposerramine C Fawcettimine; 6,7-Didehydro	$C_{16}H_{23}NO_2$		481048-23-1		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
36	Lycoposerramine D Lycoflexine; 2S-Hydroxy	$C_{17}H_{25}NO_3$		481048-29-7		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
37	Lycoposerramine E Phlegmariurine A; 4-Hydroxy	$C_{16}H_{23}NO_3$		481048-27-5		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
38	Lycoposerramine F, Miyoshianine A Lycoposerramine G; N-Oxide	$C_{16}H_{25}NO_4$		623945-29-9		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9

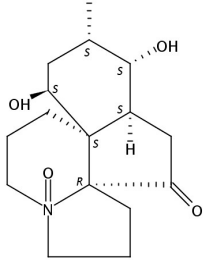
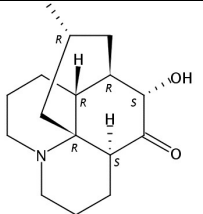
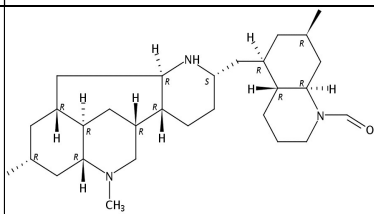
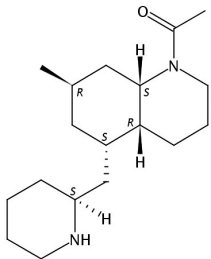
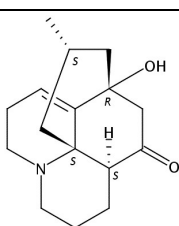
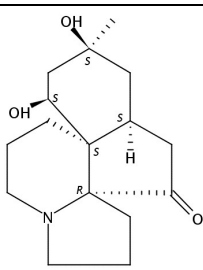
39	Lycoposerramine G 4,12-Dihydroxylycopodine	$C_{16}H_{25}NO_3$		677723-05-6		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料1.2.9
40	Lycoposerramine H	$C_{16}H_{23}NO_2$		677723-08-9		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料1.2.9
41	Lycoposerramine I	$C_{16}H_{23}NO_2$		677723-10-3		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料1.2.9
42	Lycoposerramine J, Miyoshianine B	$C_{16}H_{25}NO_2$		623945-30-2		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料1.2.9
43	Lycoposerramine K Lucidioline; 5-Ketone	$C_{16}H_{23}NO_2$		677723-12-5		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料1.2.9
44	Lycoposerramine L, 6β-Hydroxylycopodine	$C_{16}H_{25}NO_2$		677723-14-7		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料1.2.9
45	Lycoposerramine N Lycodoline; 6α-Acetoxy	$C_{18}H_{27}NO_4$		677723-20-5		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752- 772	資料1.2.9

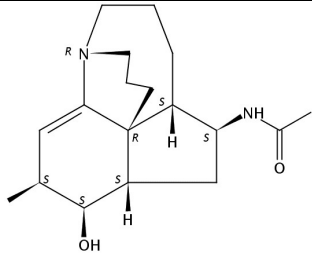
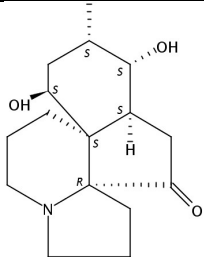
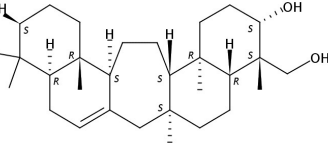
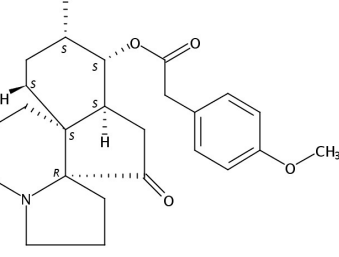
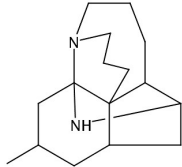
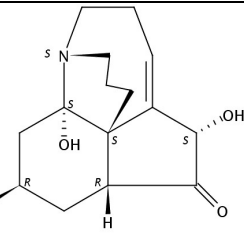
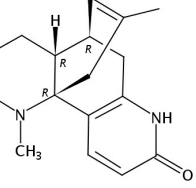
46	Lycoposerramine O	C ₂₈ H ₃₉ NO ₆		677723-23-8		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料1.2.9
47	Lycoposerramine P Fawcettimine; 2S-Hydroxy	C ₁₆ H ₂₅ NO ₃		481048-33-3		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料1.2.9
48	Lycoposerramine Q	C ₁₆ H ₂₅ NO		481048-37-7		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料1.2.9
49	Lycoposerramine R	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O		1231689-30-7		CCD	資料1
50	Lycoposerramine S	C ₁₇ H ₃₀ N ₂		480443-97-8		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料1.2.9
51	Lycoposerramine T	C ₂₀ H ₂₉ NO ₅		1231689-31-8		CCD	資料1

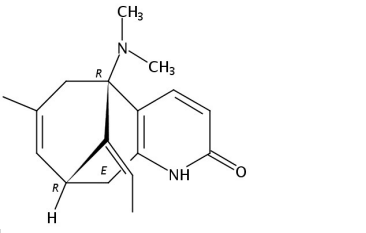
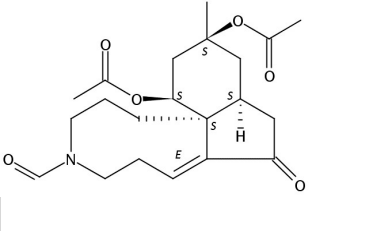
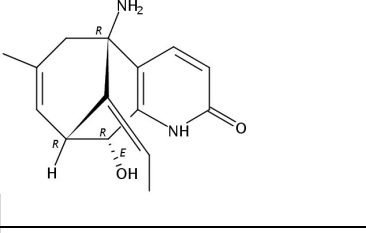
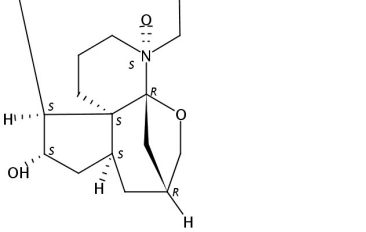
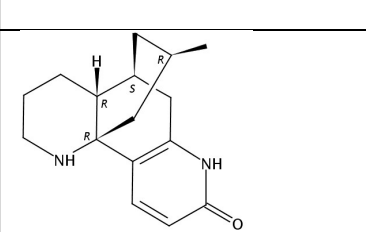
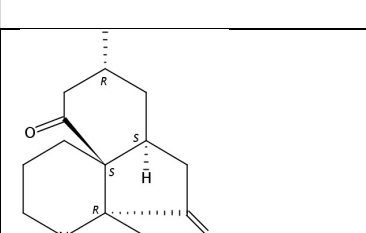
52	Lycoposerramine U Lycoflexine; 8S-Hydroxy	C ₁₇ H ₂₅ NO ₃		481048-31-1		CCD/KNAPSA cK Nat. Prod. Rep., 2004,21,752-772	資料1.2.9
53	Lycoposerramine V	C ₁₆ H ₂₄ N ₂		955937-62-9		CCD	資料1
54	Lycoposerramine W	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O		955937-63-0		CCD	資料1
55	Lycoposerramine X, Carinatamine C Huperzine J; N-De-Me	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O		927813-32-9		CCD	資料1
56	Lycoposerramine Z	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O		927813-34-1		CCD	資料1
57	Lycoserramine	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂	ND	11052-59-8		CCD	資料1
58	Lycoserine	C ₁₆ H ₂₆ N ₂	ND	11052-58-7		CCD	資料1
59	Lycothunine (Δ11,12-fawcettimine) Fawcettimine; 9,10-Didehydro	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂		11052-60-1		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004,21,752-772	資料1.2.9

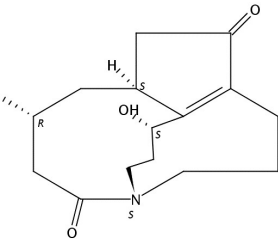
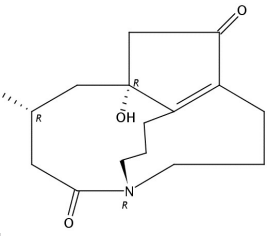
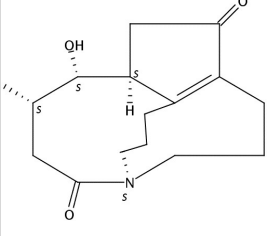
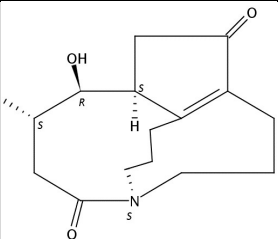
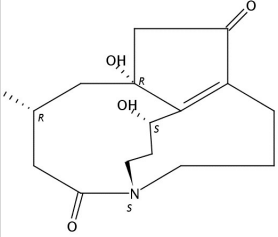
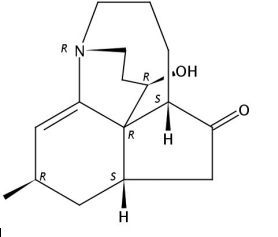
60	Phlegmariurine A	C ₁₆ H ₂₃ N O ₂		93754-82-6		KNAPSAcK The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004,21,752– 772	資料2.9
61	Phlegmariurine B	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂		93754-83-7		The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004,21,752– 772	資料9
62	Phlegmariurine N			ND		The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004,21,752– 772	資料9
63	Selagine	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O		116-28-9		KNAPSAcK	資料2
64	Serralongamine A	C ₁₇ H ₂₆ N ₂		2182602-54-4		CCD	資料1
65	Serralongamine B	C ₃₀ H ₅₁ N ₃ O		1927936-48-8		CCD	資料1

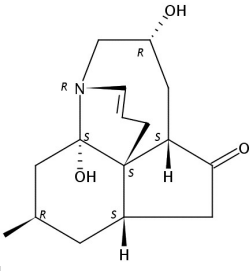
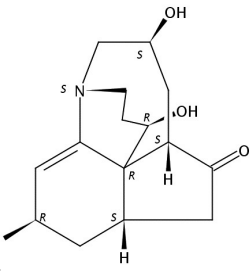
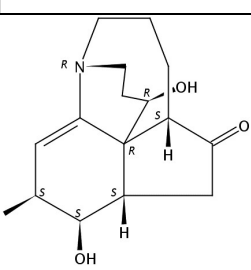
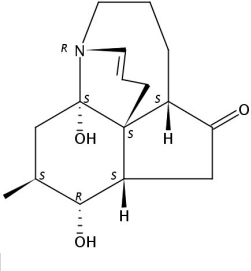
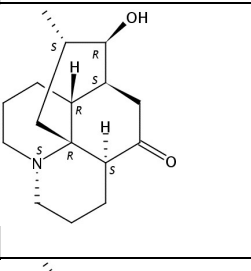
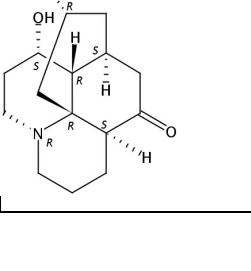
66	Serralongamine C	C ₂₉ H ₅₁ N ₃		1927936-52-4		CCD	資料1
67	Serralongamine D	C ₂₈ H ₄₉ N ₃		1927936-55-7		CCD	資料1
68	Serratanidine (8α-hydroxy serratine) Serratinine; 15-Hydroxy	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄		19637-58-2		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料1.2.9
69	Serratenediol 3-monoacetate, Cathaya C	C ₃₂ H ₅₂ O ₃		35302-52-4		CCD	資料1
70	Serratenediol, Pinusenediol, Cathaya D 14-Serratene-3,21-diol; (3β,21α)-form	C ₃₀ H ₅₀ O ₂		2239-24-9		CCD	資料1
71	Serratezomine A	C ₁₆ H ₂₅ NO ₃		301679-55-0		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料1.2.9

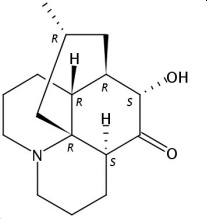
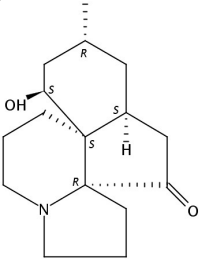
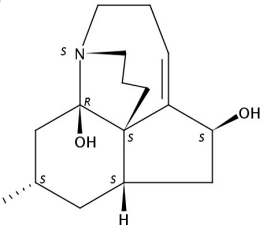
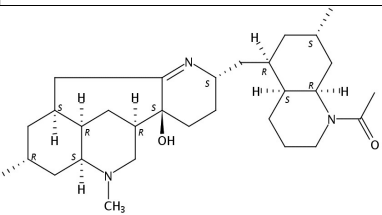
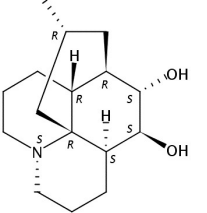
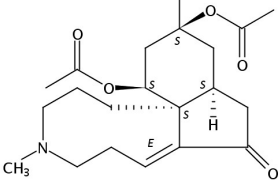
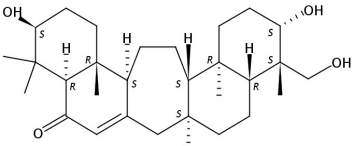
72	Serratezomine B, Serratinine <i>N</i> -oxide	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄		301679-57-2		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
73	Serratezomine C (6 α ,12 β - dihydrolycopodine)	C ₁₆ H ₂₅ NO ₃		301677-01-0		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
74	Serratezomine D	C ₂₉ H ₄₉ N ₃ O		1229762-09-7		CCD	資料1
75	Serratezomine E Phlegmarine; 9- Epimer, Nb-Ac	C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O		1229762-12-2		CCD	資料1
76	Serratidine (7 α - hydroxyanhydrolyc odoline) Anhydrolycodoline; 7-Hydroxy	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂		20084-82-6		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
77	Serratine	C ₁₆ H ₂₅ NO ₃		15252-93-4		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9

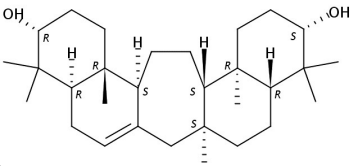
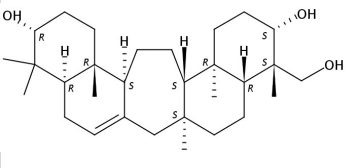
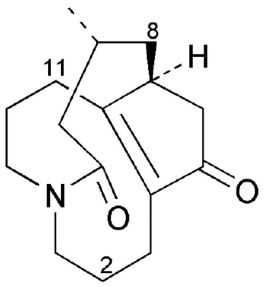
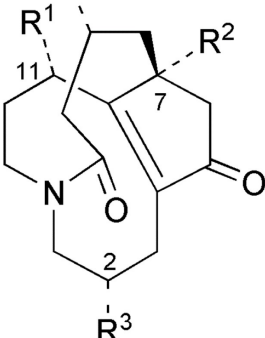
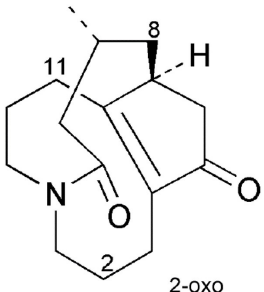
78	Serratinidine (5 α -NHAc,8 α -OH-fawcettidine)	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂		7689-04-5		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
79	Serratinine	C ₁₆ H ₂₅ NO ₃		5545-99-3		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
80	Serratriol	C ₃₀ H ₅₀ O ₃		13956-52-0		CCD	資料1
81	Huperserratinine	C ₂₅ H ₃₃ NO ₅		158182-11-7		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料9
82	Macleanine	C ₁₆ H ₂₆ N ₂		154963-00-5		CCD/KNapSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
83	Neohuperzine	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃		677335-27-2		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料9
84	N-Methyl-huperzine B	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O		110037-64-4		CCD The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.9

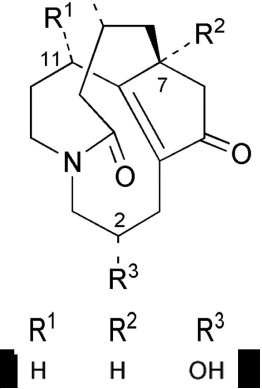
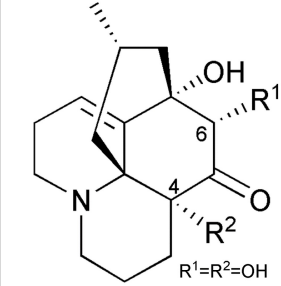
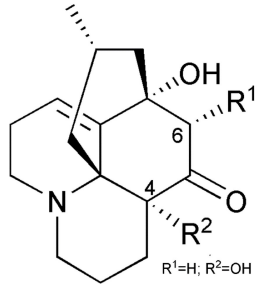
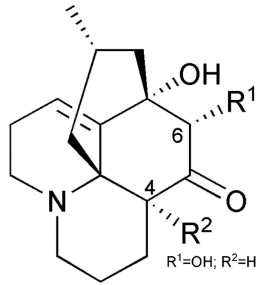
85	N,N-Dimethylhuperzine A	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O		103526-54-1		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752-772	資料9
86	N-Formyllycoposerramine T	C ₂₁ H ₂₉ NO ₆		1229626-44-1		CCD	資料1
87	6β-Hydroxyhuperzine A	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂		125295-13-8		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752-772	資料9
88	N-Oxyhuperzine Q	C ₁₆ H ₂₅ NO ₃		441756-05-4		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752-772	資料9
89	Des-N-methyl-β-obscurne	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O		107965-41-3		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752-772	資料9
90	8-Deoxy-13-dehydro-serratinine	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂		14478-54-7		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752-772	資料9

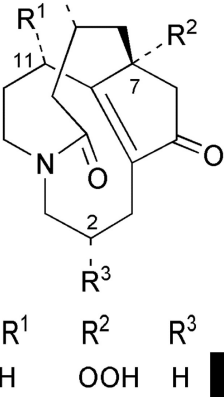
91	11 α -Hydroxyphlegmariurine B	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃		460722-81-0		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
92	7 α -Hydroxyphlegmariurine B	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃		460722-82-1		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
93	8 α -Hydroxyphlegmariurine B	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃		328946-15-2		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
94	8 β -Hydroxyphlegmariurine B	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃		328946-16-3		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
95	7 α ,11 α -Dihydroxyphlegmariurine B	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄		460722-83-2		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
96	11S-Hydroxyfawcettidine Fawcettidine; 11S-Hydroxy	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂		942502-18-3		CCD	資料1

97	2 <i>R</i> -Hydroxylycothunine	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃		942502-21-8		CCD/KNAPSA cK	資料1.2
98	2 <i>S</i> ,11 <i>S</i> -Dihydroxyfawcettidine Fawcettidine; 2 <i>S</i> ,11 <i>S</i> -Dihydroxy	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃		942502-19-4		CCD	資料1
99	8 <i>S</i> ,11 <i>S</i> -Dihydroxyfawcettidine Fawcettidine; 8 <i>S</i> ,11 <i>S</i> -Dihydroxy	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃		942502-20-7		CCD/KNAPSA cK	資料1.2
100	8 <i>S</i> -Hydroxylycothunine	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃		942502-22-9		CCD/KNAPSA cK	資料1.2
101	Clavonine (8β-hydroxylycopodine)	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂		466-62-6		KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004, 21, 752-772	資料2.9
102	11α-Hydroxylycopodine; Lycoposerramine M	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂		677723-17-0		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat. Prod. Rep., 2004, 21, 752-772	資料1.2.9

103	6 α -Hydroxylycopodine 6-Hydroxylycopodine, Alkaloid L20 Deacetyllycoclavine ; 5-Ketone	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂		21061-92-7		CCD The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.9
104	8-Deoxyserratinine	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂		18331-31-2		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
105	Dihydrolycopoclavamine A	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂		1332832-52-6		CCD	資料1
106	Oxolucidine B (or serratanine B, 14 β - hydroxy-lucidine B) Lucidine B; 14 β - Hydroxy	C ₃₀ H ₄₉ N ₃ O ₂		71384-25-3		CCD/KNAPSA cK The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752– 772	資料1.2.9
107	Deacetyllycoclavine	C ₁₆ H ₂₇ NO ₂		23627-70-5		KNAPSAcK	資料2
108	N-Methyllycoposerramine T	C ₂₁ H ₃₁ NO ₅		1229626-43-0		CCD	資料1
109	16-Oxoserratriol 3,21,24-Trihydroxy- 14-serraten-16-one; (3 β ,21 α)-form	C ₃₀ H ₄₈ O ₄		40428-10-2		CCD	資料1

110	21-Episerratenediol	C ₃₀ H ₅₀ O ₂		1449-06-5		CCD	資料1
111	21-Episerratriol	C ₃₀ H ₅₀ O ₃		24513-57-3		CCD	資料1
112	11-Oxophlegmariurine B		 11-oxo	ND		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
113	11α-Hydroperoxyphlegmariurine B		 R¹ R² R³ OOH H H	ND		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
114	2-Oxophlegmariurine B		 2-oxo	ND		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9

115	2 α -Hydroxyphlegmariurine B		 R^1 R^2 R^3 H H OH	ND		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
116	4 α ,6 α -Dihydroxyserratidine		 $R^1=R^2=OH$	ND		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
117	4 α -Hydroxyserratidine		 $R^1=H; R^2=OH$	ND		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9
118	6 α -Hydroxyserratidine		 $R^1=OH; R^2=H$	ND		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752–772	資料9

119	7-Hydroperoxy-phlegmariurine B		 R^1 R^2 R^3 H OOH H	ND		The Lycopodium alkaloids Nat.Prod.Rep., 2004,21,752-772	資料9
-----	--------------------------------	--	---	----	--	---	-----

含有成分等についての知見							資料番号
(特に、部位や抽出溶媒の違いによる含有量の差など)							資料4_ 基原植物 事典

3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報

項目（調べたものにチェックを入れること）		資料番号
検索元	☒ 「日本薬局方」 ☐ 「欧州薬局方」 ☐ 「米国薬局方」 ☐ 「英国薬局方」 ☒ 「中国薬典」 ☐ 「香港中薬材標準」 ☐ その他各国医薬品公定書（_____） ☒ 「中薬大辞典」 ☐ 「和漢薬」 ☐ 「The Complete German Commission E Monographs」 ☒ 「WHO Monographs on Selected Medicinal Plants」 ☒ KEGG MEDICUS 医薬品検索 ☐ FDA承認薬データベース ☐ EU EMA ☐ PMDA 医薬品検索 ☐ JAPIC 医薬品情報データベース ☐ 「保険薬辞典」 ☐ その他（_____）	

項目			資料番号
国内での承認前例	☐ 有（_____品目）	☒ 無	
海外での承認実態	☐ 有（_____品目）	☒ 無	

民間薬的な使用の有無	☒ 有 ☐ 無	
（有の場合）		資料番号
使用される国・地域や使用部位、用法等の知見	<基原植物事典> 中国で薬用とする。駆瘀血、解熱、止血作用があり、全草（干層塔）を肺炎、吐血、痔の止血、打撲、こしけに使用。15～30gを煎じて服用。外用には煎汁で洗淨。 <牧野和漢薬草大図鑑> 薬効：収れん性止血、退熱、解毒、消腫、消炎などの効果があることが知られており、止血、解毒、消腫、消炎薬として肺炎、肺癰、吐血、痔瘡便血、打撲傷、腫毒などに用いられる。また、中国の臨床では、肺炎、肺膿腫などによる吐血、痔瘡による血便、やけどなどに効果があつたと報告されている。 使用法：止血、解毒、消腫などに、干層塔1日量10～20gを煎じて服用する。外用の場合はこの煎液で患部を洗うか、粉末にしたものを患部に塗布するとよい。	資料4_基原植物事典 資料5_牧野和漢薬草大図鑑

4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報

項目(調べたものにチェックを入れること)		資料番号
検索元	☐ 「日本薬局方」 ☐ 「欧州薬局方」 ☐ 「米国薬局方」 ☐ 「英国薬局方」 ☒ 「中国药典」 ☐ その他各国医薬品公定書() ☒ KEGG MEDICUS 医薬品検索 ☐ FDA承認薬データベース ☐ EU EMA ☐ PMDA 医薬品検索 ☐ JAPIC 医薬品情報データベース ☐ 「保険薬辞典」 ☐ その他()	

項目			資料番号
国内での承認前例	☐ 有（_____品目）	☒ 無	
海外での承認実態	☒ 有（ <u>中国薬典 Huperzine A</u> ）	☐ 無	資料10

民間薬的な使用の有無	☐ 有	☒ 無
------------	----------------------------	---------------------------------------

5. 食経験に関する情報

項目				資料番号	
国内での食経験	☒ 有	☐ 無		資料11-1	
(有の場合)					
流通形態(該当にチェックを入れること)		喫食部位	喫食実績	喫食量	
☐ 生食 ☐ 料理 ☒ その他(サプリメント)		エキス	不明	不明	資料11-1
海外での食経験	☒ 有	☐ 無		資料9 資料11-2	
(有の場合)					
国・地域	流通形態(該当にチェックを入れること)	喫食部位	喫食実績	喫食量	資料番号
米国	☐ 生食 ☐ 料理 ☒ サプリメント ☐ その他()	エキス	不明	不明	資料9 資料11-2

食経験と有害事象についての知見	資料番号
食用の記録は見当たらない。	資料4_基原植物事典

6. 成分本質の安全性に関する情報

項目(調べたものにチェックを入れること)		資料番号
検索元	☒ RTECS(Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) ☐ 「Dictionary of Plant Toxins」 ☐ ChemIDplus Advanced ☐ 「Poisonous Plants」 ☐ Google Scholar ☐ 「健康食品」の安全性・有効性情報 ☐ 「Botanical Safety Handbook (メディカルハーブ安全性ハンドブック)」 ☐ 「The Botany and Chemistry of Hallucinogens」 ☐ EFSA(European Food Safety Authority) ☐ ADMEデータベース ☐ PubMed ☐ その他(_____)	

項目			資料番号
成分本質の急性毒性データ	☐ 有	☒ 無	
成分本質の急性以外の毒性データ	☒ 有 (亜急性・慢性・発がん性・遺伝毒性・感作性 等)	☐ 無	下表参照 資料8-2
麻薬・覚醒剤様作用	☐ 有	☒ 無	

(有の場合)

毒性試験の種類	OECD等ガイドライン番号	成分本質の投与形態(エキス, 粉末等*)	対象動物	投与経路	毒性値	文献書誌情報	資料番号
							下表参照

RTECS

whole plant, 80% ethanol extract

Human leukemia cells

IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: 29 mg/L

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

ICLo - Inhibitor Concentration Low

Human leukemia cells

ICLo - ROUTE: In Vitro; DOSE: 50 mg/L

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Apoptosis in vitro

ICLo - ROUTE: In Vitro; DOSE: 100 mg/L

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

ICLo - ROUTE: In Vitro; DOSE: 100 mg/L

TOXIC EFFECTS:

資料8-2

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc. ICLo - ROUTE: In Vitro; DOSE: 100 mg/L TOXIC EFFECTS: In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc. ICLo - ROUTE: In Vitro; DOSE: 12.5 mg/L TOXIC EFFECTS: In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc. <u>whole plant, 80% ethanol extract, hexane fraction</u> Human leukemia cells ICLo - ROUTE: In Vitro; DOSE: 25 mg/L TOXIC EFFECTS: In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc. <u>whole plant, 80% ethanol extract, methylene chloride fraction</u> Human leukemia cells ICLo - ROUTE: In Vitro; DOSE: 25 mg/L TOXIC EFFECTS: In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.	
--	--

* 毒性試験に使用した試料の製造方法についても示すこと。

体内動態や薬理作用についての知見	資料番号
Natural medicines トウゲシバ <安全性> 安全性については十分なデータが得られていませんが、めまい、悪心、発汗といった副作用が起こることがあります。 気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患、心疾患、腸閉塞、あるいは尿路の閉塞、胃や腸の潰瘍、発作がある場合は使用してはいけません。 <妊娠中および母乳授乳期> 妊娠中、母乳授乳期は使用してはいけません。	資料 7_Natural medicines-トウゲシバ

7. 含有成分等の安全性に関する情報

項目 (調べたものにチェックを入れること)		資料番号
検索元	☒ RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) ☐ 「Dictionary of Plant Toxins」 ☐ ChemIDplus Advanced ☐ INCHEM ☐ Google Scholar ☐ 「健康食品」の安全性・有効性情報 ☐ 「Botanical Safety Handbook (メディカルハーブ安全性ハンドブック)」 ☐ 「The Botany and Chemistry of Hallucinogens」 ☐ EFSA (European Food Safety Authority) ☐ ADMEデータベース ☐ PubMed ☐ その他 ()	

項目			資料番号
7-1. 含有成分の急性毒性データ	☒ 有	☐ 無	資料8-5 ~8
7-2. 含有成分の急性以外の毒性データ	☒ 有 (亜急性・慢性・発がん性・遺伝毒性・感作性 等)	☐ 無	資料8-7.8-9
7-3. 麻薬・覚醒剤様作用	☐ 有	☒ 無	

(上記で検索対象とした各含有成分のデータ)

7-1. 含有成分の急性毒性データ							
化合物No. 化合物名	毒性試験の種類	OECDガイドライン番号	対象動物	投与経路	毒性値(有(数値記入)・データ無)	文献書誌情報	資料番号
1 Lycopodine	急性毒性		Mouse	intravenous	LD50: 27580 ug/kg Behavioral - Convulsions or effect on seizure threshold	Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition. (Washington, DC) V.29-49, 1940-60. For publisher information, see JPMSAE. (34,197,1945)	資料8-5
2 Lycotoni ne	急性毒性		Mouse	subcutaneous	LD50: >392 mg/kg Behavioral - Ataxia	Journal of Agricultural and Food Chemistry. (American Chemical Soc., Distribution Office Dept. 223, POB 57136, West End Str., Washington, DC 20037) V.1- 1953- (41,96,1993)	資料8-6
3 Huperzine A	急性毒性		Rat	intraperitoneal	LD50: 2472 ug/kg Sense Organs and Special Senses (Nose, Eye, Ear, and Taste) - Lacrimation Behavioral - Convulsions or effect on seizure	Zhongguo Yaoli Xuebao. Acta Pharmacologica Sinica. Chinese Journal of Pharmacology. (China International Book Trading Corp., POB 2820, Beijing, Peop. Rep. China) V.1-1980- (8,117,1987)	資料8-7

					thresholdLung, Thorax, or Respiration - Respiratory depression		
3 Huperzine A	急性毒性		Rat	intravenous	LD50: 2500 ug/kg	United States Patent Document. (U.S. Patent Office, Box 9, Washington, DC 20231) (#5177082)	資料8-7
3 Huperzine A	急性毒性		Rat	oral	LD50: 15 mg/kg	Zhongguo Yaolixue Yu Dulixue Zazhi. (Chinese Pharmacological Society, 27 Tai-Ping Road, Beijing 100850, China) V.1- 1986- (3,246,1989)	資料8-7
3 Huperzine A	急性毒性		Mouse	intraperitoneal	LD50: 1793 ug/kg Sense Organs and Special Senses (Nose, Eye, Ear, and Taste) - Lacrimation Behavioral - Convulsions or effect on seizure threshold Lung, Thorax, or Respiration - Respiratory depression	Zhongguo Yaoli Xuebao. Acta Pharmacologica Sinica. Chinese Journal of Pharmacology. (China International Book Trading Corp., POB 2820, Beijing, Peop. Rep. China) V.1-1980- (8,117,1987)	資料8-7
3 Huperzine A	急性毒性		Mouse	intravenous	LD50: 630 ug/kg	United States Patent Document. (U.S. Patent Office, Box 9, Washington, DC 20231) (#5177082)	資料8-7
3 Huperzine A	急性毒性		Mouse	oral	LD50: 5200 ug/kg	United States Patent Document. (U.S. Patent Office, Box 9, Washington, DC 20231) (#5177082)	資料8-7
3 Huperzine A	急性毒性		Mouse	subcutaneous	LD50: 3 mg/kg	United States Patent Document. (U.S. Patent Office, Box 9, Washington, DC 20231) (#5177082)	資料8-7
3 Huperzine A	急性毒性		Cat	intramuscular	LD50: 1200 ug/kg	Zhongguo Yaolixue Yu Dulixue Zazhi. (Chinese Pharmacological Society, 27 Tai-Ping Road, Beijing 100850, China) V.1- 1986- (3,246,1989)	資料8-7
4 Huperzine B	急性毒性		Rat	intraperitoneal;	LD50: 43841 ug/kg Sense Organs and Special Senses (Nose, Eye, Ear, and Taste) - Lacrimation Behavioral - Convulsions or effect on seizure threshold	Zhongguo Yaoli Xuebao. Acta Pharmacologica Sinica. Chinese Journal of Pharmacology. (China International Book Trading Corp., POB 2820, Beijing, Peop. Rep. China) V.1-1980- (8,117,1987)	資料8-8

					Lung, Thorax, or Respiration - Respiratory depression		
4 Huperzine B	急性毒性		Mouse	intraperitoneal	LD50: 25125 ug/kg Sense Organs and Special Senses (Nose, Eye, Ear, and Taste) - Lacrimation Behavioral - Convulsions or effect on seizure threshold Lung, Thorax, or Respiration - Respiratory depression	Zhongguo Yaoli Xuebao. Acta Pharmacologica Sinica. Chinese Journal of Pharmacology. (China International Book Trading Corp., POB 2820, Beijing, Peop. Rep. China) V.1-1980-(8,117,1987)	資料8-8

7-2. 含有成分の急性以外の毒性データ

化合物No.	毒性試験の種類	OECDガイドライン番号	対象動物	投与経路	毒性値(有(数値記入)・データ無)	文献書誌情報	資料番号
							下表参照

7-3. 麻薬・覚醒剤様作用

化合物No.	毒性試験の種類	OECDガイドライン番号	対象動物	投与経路	毒性値(有(数値記入)・データ無)	文献書誌情報	資料番号
無し							

体内動態や薬理作用についての知見	資料番号
No.3 Huperzine A Rat TDLo - ROUTE: intraperitoneal; DOSE: 121.2 ug/kg TOXIC EFFECTS: <i>Brain and Coverings</i> - Recordings from specific arc-as of CNS <i>Biochemical</i> - True cholinesterase TDLo - ROUTE: intraperitoneal; DOSE: 100 ug/kg TOXIC EFFECTS: <i>Biochemical</i> - True cholinesterase TDLo - ROUTE: intraperitoneal; DOSE: 500 ug/kg TOXIC EFFECTS: <i>Brain and Coverings</i> - Changes in surface EEG <i>Peripheral Nerve and Sensation</i> - Fasciculations <i>Behavioral</i> - Tremor TDLo - ROUTE: oral; DOSE: 2 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Biochemical</i> - Transaminases <i>Liver</i> - Other changes TDLo - ROUTE: oral; DOSE: 60.6 ug/kg TOXIC EFFECTS: <i>Brain and Coverings</i> - Recordings from specific arc-as of CNS TDLo - ROUTE: oral; DOSE: 121.2 ug/kg TOXIC EFFECTS: <i>Biochemical</i> - Dopamine at other sites TDLo - ROUTE: subcutaneous; DOSE: 0.1 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Changes in psychophysiological tests	資料8-7

Mouse TDLo - ROUTE: subcutaneous; DOSE: 1.5 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Peripheral Nerve and Sensation</i> - Fasciculations <i>Behavioral</i> - Ataxia <i>Nutritional and Gross Metabolic</i> - Body temperature decrease TDLo - ROUTE: subcutaneous; DOSE: 1 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Biochemical</i> - True cholinesterase <u>OTHER MULTIPLE DOSE TOXICITY DATA</u> Human TDLo - ROUTE: unreported; DOSE: 20.02 ug/kg - 7 Days intermittent TOXIC EFFECTS: <i>Biochemical</i> - True cholinesterase Rat TDLo - ROUTE: oral; DOSE: 14 mg/kg - 2 Weeks intermittent TOXIC EFFECTS: <i>Biochemical</i> - Proportion of isoenzymes <i>Liver</i> - Other changes TDLo - ROUTE: oral; DOSE: 28 mg/kg - 2 Weeks intermittent TOXIC EFFECTS: <i>Biochemical</i> - Hepatic microsomal mixed oxidase (dealkylation, hydroxylation, etc.) TDLo - ROUTE: oral; DOSE: 14 mg/kg - 28 Days intermittent TOXIC EFFECTS: <i>Brain and Coverings</i> - Other degenerative changes <i>Behavioral</i> - Alteration of classical conditioning <i>Biochemical</i> - True cholinesterase Mouse TDLo - ROUTE: oral; DOSE: 1.8 mg/kg - 90 Days intermittent TOXIC EFFECTS: <i>Brain and Coverings</i> - Other degenerative changes <i>Behavioral</i> - Alteration of classical conditioning <i>Biochemical</i> - True cholinesterase	
No.70 Serratenediol, Pinusenediol, Cathaya D Human leukemia cells IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: 12.9 micromole/L In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc. Human leukemia cells ICLo - ROUTE: In Vitro; DOSE: 12.5 micromole/L In Vitro Toxicity Studies - Apoptosis in vitro ICLo - ROUTE: In Vitro; DOSE: 6.25 micromole/L In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.	資料8-9

8. 諸外国における評価と規制に関する情報

項目（調べたものにチェックを入れること）			資料番号
米国ハーブ製品協会（AHPA）による安全性クラス分類	☐ 有 クラス：_____	☒ 無	
ドイツ薬用植物評価委員会（Commission E）による認定ハーブ	☐ 該当	☒ 非該当	
米国食品医薬品庁（FDA）のGRAS物質	☐ 該当	☒ 非該当	
欧州食品安全機関（EFSA）による分類（伝統食品・新規食品など）	☐ 該当	☒ 非該当	
その他機関による評価	☐ 有	☒ 無	

9. 資料リスト

資料1_化合物大辞典(CCD)_Lycopodium serratum Thunb
資料2_KNApSAcK- Lycopodium serratum
資料3_学名でひく食薬区分リスト_センソウトウ
資料4_基原植物事典_センソウトウ
資料5_牧野和漢薬草大図鑑_センソウトウ
資料6_Botanical Summary Report _ EFSA
資料7_Natural medicines-トウゲシバ
資料8-1_RTECS_ RTol2800695_Lycopodium serratum-1
資料8-2_RTECS_ RTol2800696_Lycopodium serratum-2
資料8-3_RTECS_ RTol2800697_Lycopodium serratum-3
資料8-4_RTECS_ RTol2800698_Lycopodium serratum-4
資料8-5_RTECS_ RTol2800600_Lycopodine_466-61-5
資料8-6_RTECS_ RTar5541200_Lycoctonine_26000-17-9
資料8-7_RTECS_ RTpb9185700_Huperzine A_102518-79-6
資料8-8_RTECS_ RTol2780000_Huperzine B_103548-82-9
資料8-9_RTECS_ RTgu3100520_Serratenediol_2239-24-9
資料9_lycopodium alkaloids
資料10_中国薬典_Huperzine A
資料11_センソウトウ成分まとめ

資料1_化合物大辞典(Combined Chemical Dictionary)

<https://ccd.chemnetbase.com/faces/chemical/ChemicalSearch.xhtml> (閲覧日2021年01月04日)

資料2_KNApSAcK- Lycopodium serratum

資料3_関田節子・大濱宏文・池田秀子(2014)『学名でひく食薬区分リスト』佐竹元吉(監修), 薬事日報社 pp. 132

資料4_佐竹元吉・黒柳正典・正山征洋・和仁皓明(2016)『健康・機能性食品の基原植物事典』中央法規出版 pp. 441

資料5_岡田 稔(監修)(2002)『新訂原色 牧野和漢薬草大図鑑』北隆館 pp.683

資料6_Botanical Summary Report _ EFSA

資料7_一般社団法人日本健康食品・サプリメント情報センター(Jahfic)編集(2019)『健康食品・サプリ[成分]のすべて<第6版>〜ナチュラルメディシン・データベース日本対応版』日本医師会/日本歯科医師会/日本薬剤師会(監修), 同文書院 pp.733-734

資料8-1_RTECS_ RTol2800695_Lycopodium serratum-1

資料8-2_RTECS_ RTol2800696_Lycopodium serratum-2

資料8-3_RTECS_ RTol2800697_Lycopodium serratum-3

資料8-4_RTECS_ RTol2800698_Lycopodium serratum-4

資料8-5_RTECS_ RTol2800600_Lycopodine_466-61-5

資料8-6_RTECS_ RTar5541200_Lycoctonine_26000-17-9

資料8-7_RTECS_ RTpb9185700_Huperzine A_102518-79-6

資料8-8_RTECS_ RTol2780000_Huperzine B_103548-82-9

資料8-9_RTECS_ RTgu3100520_Serratenediol_2239-24-9

資料9_Xiaoqiang Ma, David R Gang. (2004) The lycopodium alkaloids. *Natural Product Reports*, 2004 Dec; 21, (6): 752-772.

資料10『Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2015』China Medical Science Press.

Volume II pp.818-819

資料11-1_健康食品検索結果(日本)

資料11-2_健康食品検索結果(海外流通)

資料12_センソウトウ成分まとめ

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
Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Usui A, Tomita N, Kanno H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu KI, Goda Y, Okuda H	Temperature-dependent formation of N-nitrosodimethylamine during the storage of ranitidine reagent powders and tablets.	<i>Chem. Pharm. Bull.</i>	68	1008-12	2020
Otsuka, H., Shitamoto, J., Sueyoshi, E., Matsunami, K., Takeda, Y.	A megastigmane glucoside from <i>Sambucus chinensis</i> .	<i>J. Med. Plants Stud.</i>	9	29-32	2021

令和 3 年 3 月 29 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 合田 幸広

次の職員の令和2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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 3 年 3 月 29 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 合田 幸広

次の職員の令和2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) 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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 3 年 3 月 29 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸

次の職員の令和 2 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) 生薬部室長
(氏名・フリガナ) 丸山卓郎・マルヤマタクロウ
- 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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：組換え DNA 実験指針)	☒	☐	☒	遺伝子組換え実験安全委員会	☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 3 年 3 月 29 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸

次の職員の令和2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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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3年 3月31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2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及びその判断基準・範囲の整備に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬学部・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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 3 年 3 月 29 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 合田 幸広

次の職員の令和2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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口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 3 年 3 月 29 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 合田 幸彦

次の職員の令和2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) 安全性生物試験研究センター 病理部・部長
(氏名・フリガナ) 小川 久美子 ・ オガワ クミコ
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 東京農工大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 千葉 一樹

次の職員の令和2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) 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	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。