

## 「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、沖縄に産するレンプクソウ科（スイカヅラ科）植物であるソクズ(*Sambucus 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。

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  $\mu\text{g/day}$  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、医薬品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。

「グレーズ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 (蒴藿 *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 desmethylpiperazinyl 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 desmethylpiperazinyl 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、いずれも強壯用健康食品中から発見された。過去に、海外での報告から数年後、日本国内の市場品から検出される例も認められており、今後も監視業務を継続する必要があると考えられる。

「食薬区分の量的規制に関する研究」では、「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 (橋本悟郎)
- 10 : 和漢薬百科図鑑 (難波恒雄)
- 11 : 原色牧野和漢薬草大図鑑, 北隆館
- 12 : (原色) 牧野植物大図鑑 : 北隆館
- 13 : 日本の野生植物, 平凡社
- 14 : 園芸植物大辞典, 小学館

15 : 世界の植物, 朝日新聞社

16 : 中国薬典 2015

### B-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, 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 desmethylpiperazinyl propoxysildenafil 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 desmethylpiperazinyl propoxysildenafil 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掲載され、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掲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。

専医リストに既掲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の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、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*- $\beta$ -D-glucopyranoside に加えて、(6*R*, 7*E*, 9*R*)-megastigma-4, 7-dien-9-ol *O*- $\beta$ -D-glucopyranoside, (6*R*, 7*E*, 9*R*)-megastigman-3-on-9-ol *O*- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl(1''  $\rightarrow$  6')- $\beta$ -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 desmethylpiperazinyl 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 desmethylpiperazinyl 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  $\mu$ 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。

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