



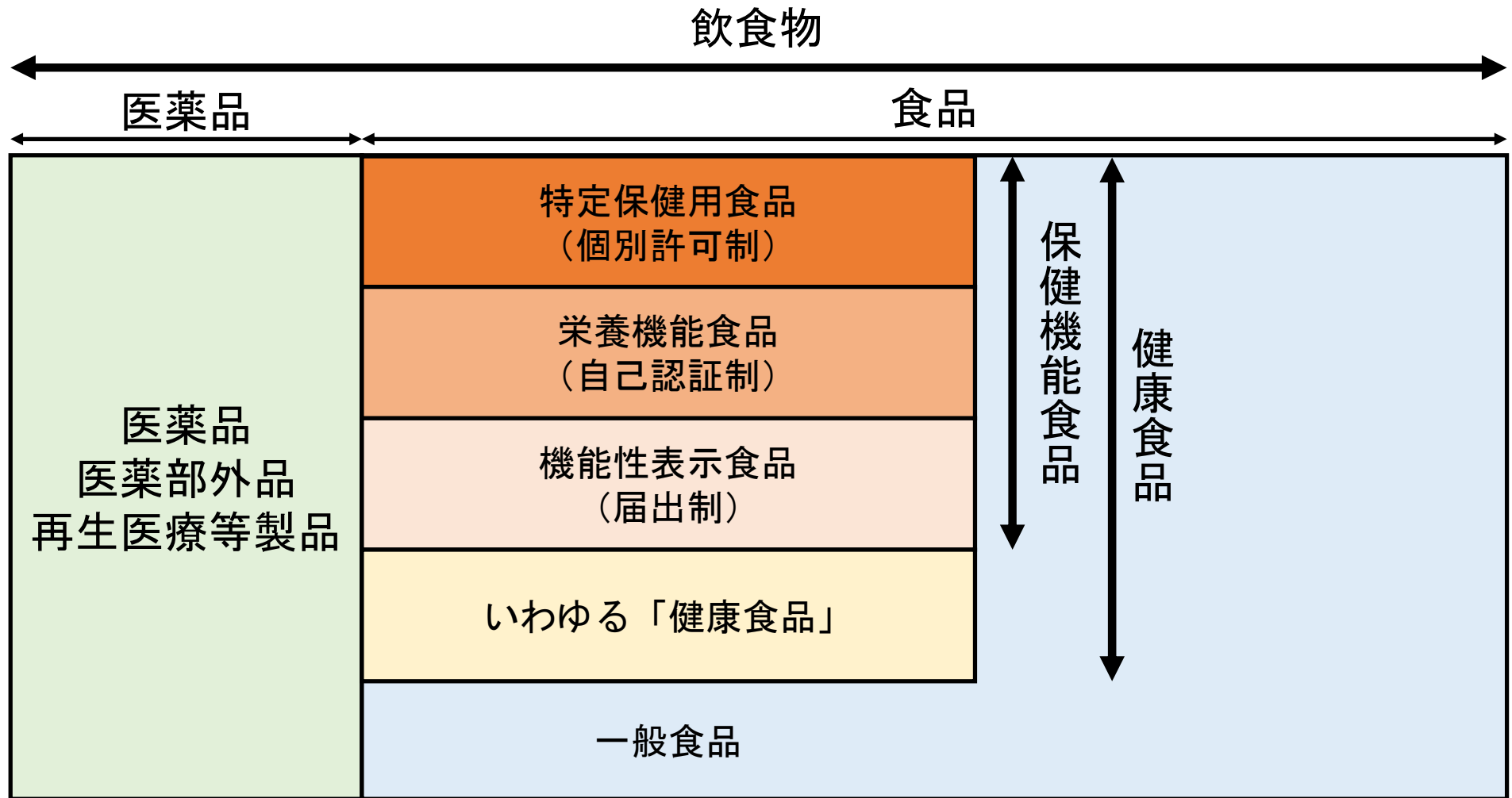
植物由来の健康食品の品質評価 及び安全性担保に関する研究

国立医薬品食品衛生研究所
生薬部 田中誠司



日本食品化学学会 第30回総会・学術大会
奨励賞受賞者講演 (2024. 5. 23)

各健康食品の制度的な位置づけ



発表内容

1. コレウス・フォルスコリーを含む健康食品の成分分析

- ・ いわゆる「健康食品」，（機能性表示食品）
ー 指定成分等含有食品

2. ヒハツ、ヒハツモドキ、コショウ関連健康食品の流通実態調査

- ・ 機能性表示食品
- ・ いわゆる「健康食品」
- ・ 一般食品

3. トウゲシバ（センソウトウ）を含む健康食品の流通実態調査

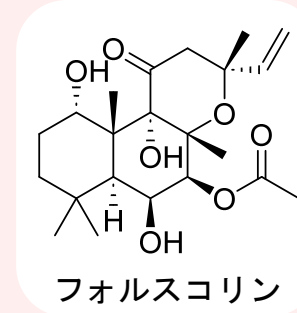
- ・ 医薬品
- ・ いわゆる「健康食品」

1. コレウス・フォルスコリー

コレウス・フォルスコリー

学名 : *Plectranthus barbatus* Andrews (*Coleus forskohlii* Briq.)

- ・インド原産のシソ科 (Lamiaceae) の植物
- ・その根はアーユルヴェーダで高血圧等の治療に用いられてきた
- ・近年、**体重減少**を謳う、いわゆる「健康食品」の素材として用いられている
- ・過去のアンケート調査報告では、回答者の13% が体調不良経験有、
そのうち78% が**下痢症状**の経験有^{*1-3}
- ・主成分である**フォルスコリン**が体重減少及び下痢症状の活性成分と考えられている
- ・2020/6/1 コレウス・フォルスコリーは、食品衛生法等の一部改正に伴い
「特別の注意を必要とする成分等（**指定成分等**）」として指定された



^{*1}梅垣敬三, 厚生労働行政推進調査事業費補助金研究報告書 (2018)

^{*2}Kamohara, S. *et al.* Personalized Medicine Universe, 4, 63-65 (2015)

^{*3}Nishijima, C. *et al.* Shokuhin Eiseigaku Zasshi, 59, 106-113 (2018).

指定成分等含有食品

・ 食品衛生法第八条（一部抜粋）

第八条 食品衛生上の危害の発生を防止する見地から特別の注意を必要とする成分又は物であつて、厚生労働大臣及び内閣総理大臣が食品衛生基準審議会の意見を聴いて指定したもの（第三項及び第七十条第五項において「指定成分等」という。）を含む食品（以下この項において「**指定成分等含有食品**」という。）

を取り扱う営業者は、その取り扱う指定成分等含有食品が人の健康に被害を生じ、又は生じさせるおそれがある旨の情報を得た場合は、当該情報を、厚生労働省令で定めるところにより、遅滞なく、都道府県知事、保健所を設置する市の市長又は特別区の区長（以下「都道府県知事等」という。）に届け出なければならない。

食品衛生法第八条第一項の規定に基づき厚生労働大臣が指定する指定成分等は、次に掲げるものとする。

一 **コレウス・フォルスコリー**

二 ドオウレン

三 プエラリア・ミリフィカ

四 ブラックコホシュ

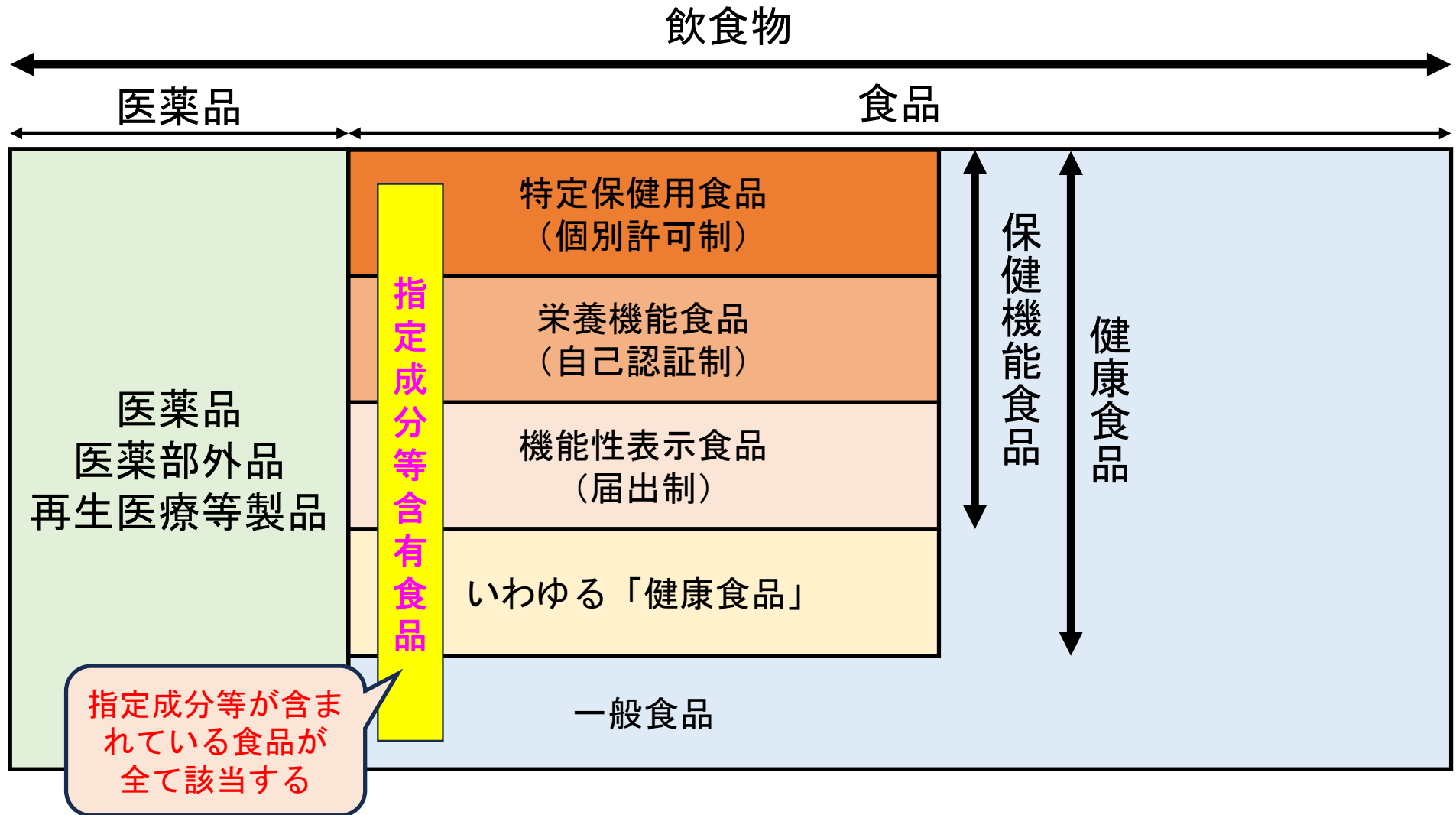
・ 製造及び加工に関する厚生労働大臣が定める**基準の遵守**

- (1) 指定成分等含有食品の製造又は加工の基準
- (2) 指定成分等含有食品の製造又は加工の基準に関する留意事項

・ 指定成分等含有食品において**必須の表示項目**

- (1) 指定成分等含有食品である旨
- (2) 指定成分等について食品衛生上の危害発生を防止する見地から**特別の注意を必要とする成分又は物である旨**
- (3) 食品関連事業者の**連絡先**
- (4) 体調に異変を感じた際は速やかに摂取を中止し医師に相談すべき旨と**食品関連事業者に連絡すべき旨**

指定成分等含有食品



研究の目的（1. コレウス・フォルスコリー）

健康食品の摂取に伴う有害事象情報提供票 一部抜粋
(食品衛生法施行細則別記第1号様式(第5条関係))

健康食品の摂取に伴う有害事象情報提供票							送付枚数	
報告者氏名 （役職）				会社名（部署名）				
所在地								
電話番号 FAX番号				情報受付日	年 月 日			
情報提供者	☐ 摂取者本人 ☐ 摂取者の家族等 ☐ 医療機関 ☐ その他（ ）							

該当箇所にチェック又は空欄に記入してください（複数回答可）。
「指定成分を含む食品」の場合、*の付いている項目は必須ですので必ず記入し、それ以外の項目においては、可能な範囲で情報を収集してください。
「それ以外の健康食品」においては、可能な範囲で情報を収集してください。

指定成分等	○ 含有あり	* 指定成分等名	
		* 指定成分等の1日摂取目安量 (μ g /mg/g)	
		* 管理成分の1日摂取目安量 (μ g /mg/g)	
	○ 含有なし		
	○ 不明		

つまり....

各事業者は、

製品中の指定成分等及び管理成分の量的管理
が求められることになる。

<研究目的>

1. 指定成分等の試験法に関する通知を行うための、コレウス・フォルスコリーの分析法を策定.

2. 上記分析法を用いた、市場製品の分析.

研究の目的（1. コレウス・フォルスコリー）

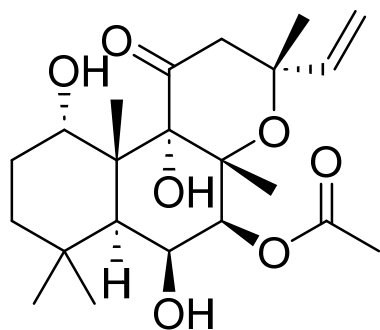
1. 既報及びUSP-NFのコレウス・フォルスコリー分析法を参考に各種検討を行い、それぞれの試験法を確立した。

- ・ **TLC分析法（定性分析）**

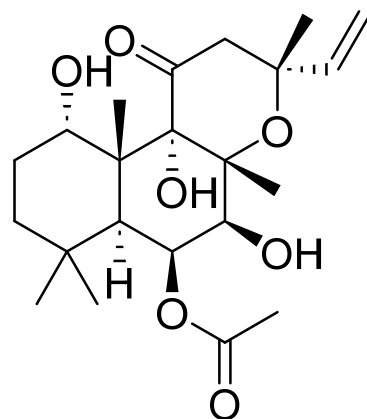
指標成分：フォルスコリン，イソフォルスコリン

- ・ **HPLC分析法（定量分析）**

指標成分：フォルスコリン



フォルスコリン



イソフォルスコリン

2. 各試験法を用い、以下の14製品の分析を行った。

コレウス・フォルスコリーの根若しくはそのエキスを原材料に含む製品を使用した。

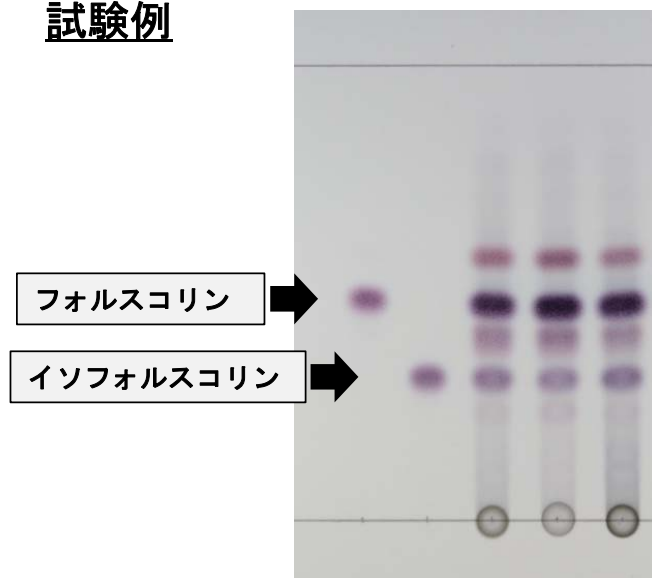
Sample ID	Form	Country of origin	Major ingredients
T1	Capsule	USA	<i>C. forskohlii</i> root extract
T2	Capsule	USA	<i>C. forskohlii</i> root extract
T3	Capsule	USA	<i>C. forskohlii</i> root extract
T4	Capsule	USA	<i>C. forskohlii</i> root extract
T5	Capsule	USA	<i>C. forskohlii</i> root extract
T6	Capsule	USA	<i>C. forskohlii</i> root extract, cellulose, pectinase, hemicellulase and xylanase, <i>forskolin-liberating enzymes</i>
T7	Capsule	USA	<i>C. forskohlii</i> root extract, N-Acetyl-L-tyrosine
T8	Capsule	USA	<i>C. forskohlii</i> root extract, <i>C. forskohlii</i> root
T9	Capsule	USA	<i>C. forskohlii</i> root extract
T10	Tablet	Japan	<i>C. forskohlii</i> extract, L-citrulline
T11	Tablet	Japan	<i>C. forskohlii</i> extract, citrus fiber, inulin
T12	Tablet	Japan	<i>C. forskohlii</i> , water-soluble fiber
T13	Tablet	Japan	<i>C. forskohlii</i> extract, starch
T14	Capsule	USA	<i>C. forskohlii</i> root extract

分析法の確立（1. コレウス・フォルスコリー）

TLC分析法（定性分析）

	Method 1 (The modified USP method)	Method 2 (This study)
Developing solvent system	A mixture of toluene and ethyl acetate (17:3)	A mixture of ethyl acetate and hexane (1:1)
Spray reagent	A mixture of 5% vanillin in glacial acetic acid and 10% sulfuric acid in water (1:1)	4-Methoxybenzaldehyde/sulfuric acid/ethanol (1:1:18)
Heating plate	For 5 min at 105°C	For 3 min at 105°C, and allowed to cool

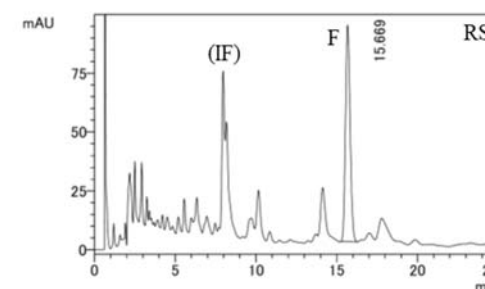
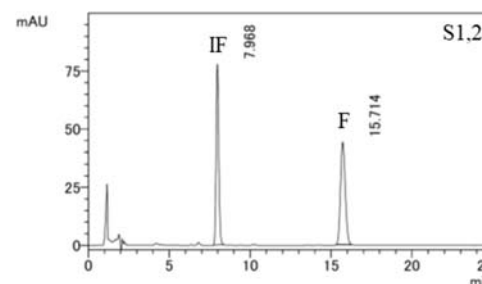
試験例



HPLC分析法（定量分析）

	USP method (Powdered Forskohlii Extract)	Modified USP method (This study)
Sample solution	Sonicate and heat with acetonitrile	Shake with methanol
Column	4.6 mm × 250 mm, 5 μm, 100 Å	ODS, 4.6 mm × 150 mm, 5 μm
Column temperature	30 ± 2°C	30°C
Mobile phase	Solution A: acetonitrile Solution B: water	Solution A: water Solution B: acetonitrile
Gradient table (Solution B conc.)	55% (0–25 min) →55–5% (25–28 min) →5% (28–35 min) →5–55% (35–36 min) →55% (36–45 min)	45% (0–25 min) →100% (25–30 min) →45% (30–40 min)
Flow rate	1.8 mL/min	1.0 mL/min
Detected wavelength	220 nm	210 nm
Injection volume	20 μL	10 μL

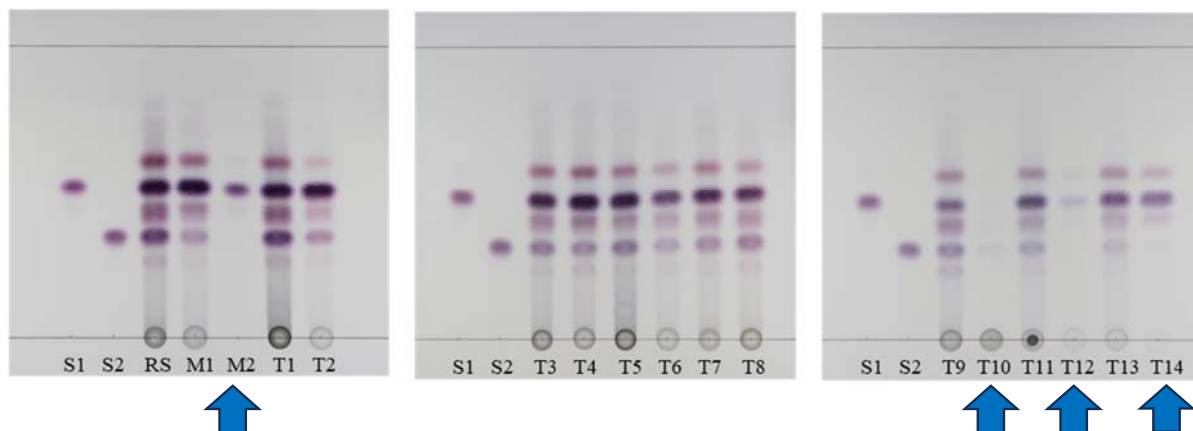
試験例



F: フォルスコリン
IF: イソフォルスコリン

製品の分析（1. コレウス・フォルスコリー）

TLC分析法（定性分析）



確立した試験法で、各製品の試験が可能であった。

一部の製品では

- ・ フォルスコリン・イソフォルスコリンの量が少なく、検出されづらかった

- ・ フォルスコリンのみ検出された

⇒ その製品は**指定成分等非該当**というわけではない。

食品衛生法第8条に規定する指定成分等の試験法について より抜粋

5. 分析上の留意事項

(1) 第2章に規定する試験法以外の方法によって試験を実施しようとする場合には、同章に規定する試験法と比較して、選択性、真度、精度及び定量限界において、同等又はそれ以上の性能を有すると認められる方法によって実施するものとする。

(2) 個別試験法に示す定量限界は本通知で示す方法により試験を実施した場合に得られる一般的な数値を示すものである。

食品が含有する濃度を測定することが困難な場合には、機器の測定条件（例えば、カラムの種類、カラム温度、移動相の流速及び組成、質量分析の場合には測定モード、測定イオン、キャリアガスの流速、電圧）を変更する、機器への試験溶液注入量を増やす、試験溶液を濃縮する、精製を追加してノイズを減らす、試料量を増やすことなどの対応が必要な場合がある。

(3) 第2章に規定する試験法のうち、定性分析としているものは、指定成分等の該当性を確認するものである。ただし、試験法の感度の観点から検出されないことも考慮し、不検出をもって直ちに指定成分等非該当となるものではなく、トレーサビリティを含め総合的に判断する必要がある。

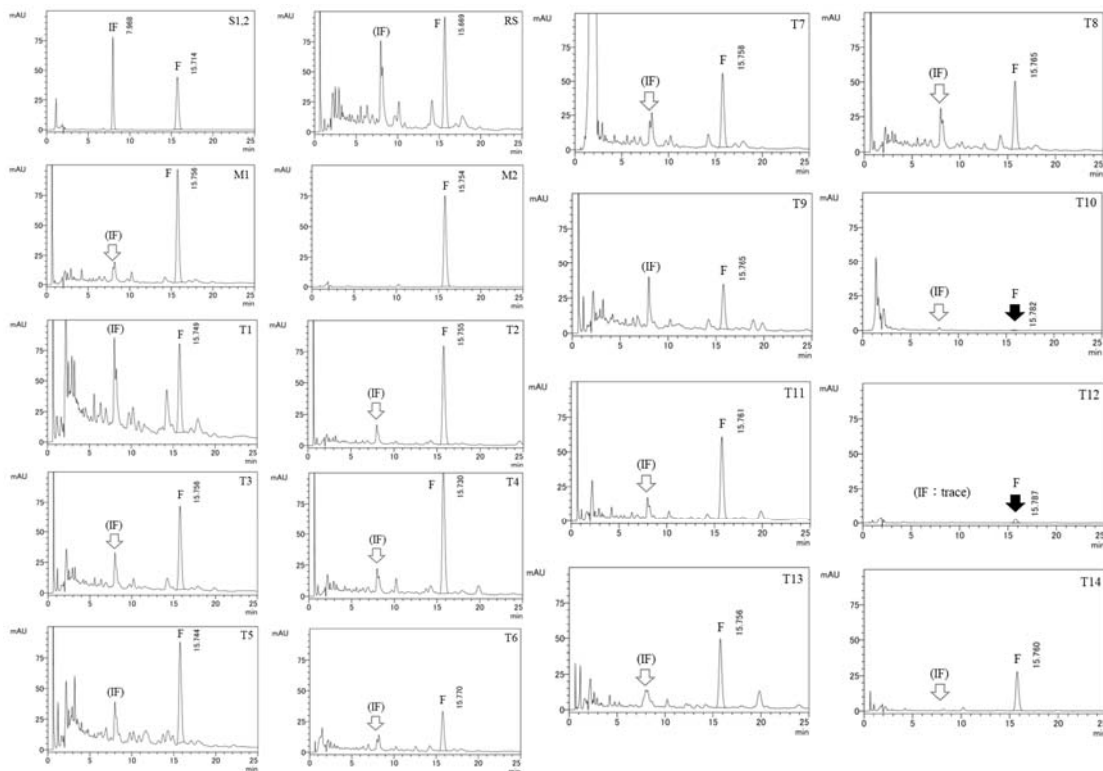
(4) 第2章に規定する試験法のうち、定量分析としているものは、原材料、製品及び中間品に定めた管理成分の規格に適合していることを確認し、工程管理が適正に行われていることを確認するために行うものである。

第2章 一 個別試験法一

1. コレウス・フォルスコリー試験法
2. ドオウレン試験法
3. プエラリア・ミリフィカ試験法
4. ブラックコホシュ試験法

製品の分析（1. コレウス・フォルスコリー）

HPLC分析法（定量分析）



各製品のクロマトグラム（検出波長：UV 210nm）

各製品の定量結果

Sample ID	Contents of forskolin [mg/g]	RSD [%]	(A) Contents of forskolin [mg/day] (at daily intake)	(B) Labeled amount of forskolin [mg/day]	(A) / (B) [%]
T1	101.00	0.49	24.94	25	99.77
T2	107.03	1.19	58.45	25-50	116.90
T3	95.27	0.44	88.35	40-80	110.43
T4	141.80	1.48	120.10	100	120.10
T5	108.71	0.23	28.33	20	141.63
T6	44.07	0.94	24.67	25	98.66
T7	73.51	2.32	56.78	25-50	113.56
T8	65.41	0.45	53.78	50	107.56
T9	45.39	0.20	19.36	18	107.57
T10	1.18	1.03	0.35	Not labeled	—
T11	80.73	1.85	44.22	Not labeled	—
T12	5.17	0.71	2.61	Not labeled	—
T13	66.68	3.78	108.41	100	108.41
T14	38.38	2.17	11.53	10	115.28

本研究では、コレウス・フォルスコリーの分析法を策定し、その分析法が多くの製品で十分に適用可能であることを示した^{*4-5}。

*4 田中誠司ほか, 第26回日本食品化学学会総会・学術大会 (2020)

*5 新井玲子ほか, 日本食品化学学会誌, 27(2), 84-92 (2020)

発表内容

1. コレウス・フォルスコリーを含む健康食品の成分分析

- ・ いわゆる「健康食品」，（機能性表示食品）
一指定成分等含有食品

2. ヒハツ、ヒハツモドキ、コショウ関連健康食品の流通実態調査

- ・ 機能性表示食品
- ・ いわゆる「健康食品」
- ・ 一般食品

3. トウゲシバ（センソウトウ）を含む健康食品の流通実態調査

- ・ 医薬品
- ・ いわゆる「健康食品」

2. ヒハツ、ヒハツモドキ、コショウ

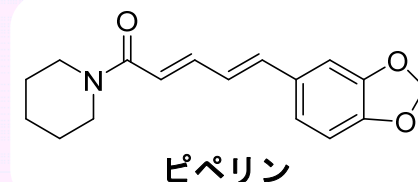
ヒハツ

学名： *Piper longum* L.

コショウ科 (Piperaceae)



- ・ その果実の主要成分のピペリンが血圧低下や血流改善の機能性があるとされる
- ・ 近年、ヒハツは機能性表示食品の素材として用いられており、
2021年4月時点で**31**品目、2024年3月時点で**145**品目が届け出されている
- ・ 一方で、ピペリンには劇薬基準相当の急性毒性があることが知られている
- ・ 近縁種にヒハツモドキ (*Piper retrofractum* Vahl) , コショウ (*Piper nigrum* L.)
- ・ いわゆる「健康食品」や、一般食品（香辛料）にもヒハツ及びピペリンを含む製品がある



＜研究目的＞

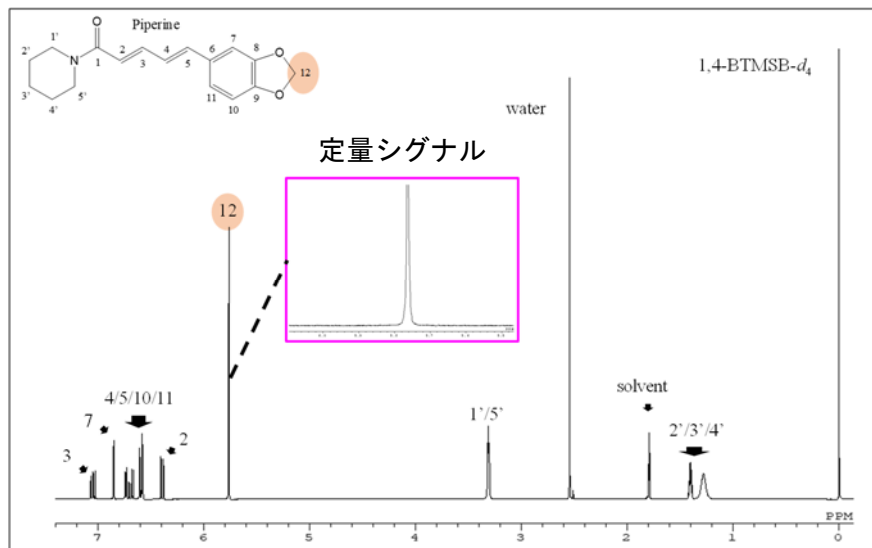
製品の不適切な摂取による健康被害発生の防止を目的に、様々な市場品でピペリンの定量分析を行う

分析方法（2.ヒハツ、ヒハツモドキ、コショウ）

ピペリン試薬のqNMR測定

・使用した試薬：
富士フィルム和光純薬製
ピペリン（純度：95.0+%（HPLC））

ピペリン試薬の純度は
99.54%（SD = 0.23%、n = 9）であった。



HPLC分析

欧州薬局方の「Pepper」「Long Pepper」及び既報を参考に、抽出法及びHPLC測定法を以下の通り決定した。

Sample solution	試料約0.1 g（H9、H10、R1は約0.01 g）を 80%メタノール10 mLで10 min 超音波抽出（2回抽出）
Column	Meteoric Core C18（4.6 mm×150 mm、2.7 μm）（ワイエムシィ）
Column temperature	35℃
Mobile phase	Solution A: 0.1%(v/v) ぎ酸-蒸留水 Solution B: 0.1%(v/v) ぎ酸-アセトニトリル
Gradient table (Solution B conc.)	55% (0–15 min)
Flow rate	1.4 mL/min
Detected wavelength	341 nm
Injection volume	1 μL

機能性表示食品 6製品（F1～6）

いわゆる「健康食品」 10製品（H1～10）

香辛料として使用表示のある 12製品（S1～12）

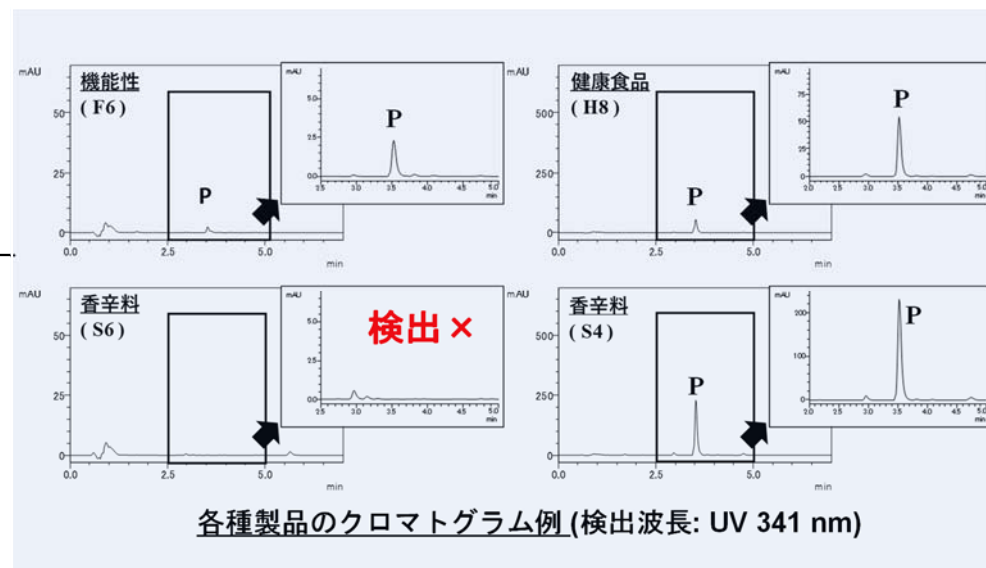
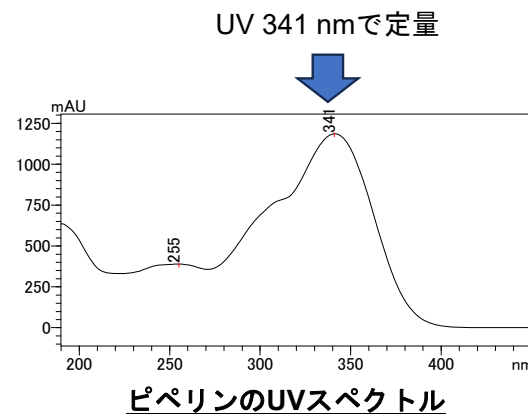
計28製品について、ピペリンの定量分析を行った。

結果（2.ヒハツ、ヒハツモドキ、コショウ）

HPLC定量分析

ヒハツ、ヒハツ末、
ヒハツ抽出物、コショウ
を原材料に含む製品を使用した。

Sample ID	Product category	Country of origin	Form	Labeled ingredients and raw materials
F1	機能性表示食品	Japan	Tablet	<u>Long pepper extract powder</u> and 16 ingredients
F2		Japan	Powder	<u>Long pepper extract</u> and 5 ingredients
F3		Japan	Powder	<u>Long pepper extract</u> and 5 ingredients
F4		Japan	Tablet	<u>Long pepper extract</u> and 5 ingredients
F5		Japan	Tablet	<u>Long pepper extract</u> and 5 ingredients
F6		Japan	Capsule	<u>Long pepper extract powder</u> and 5 ingredients
H1	いわゆる「健康食品」	Japan	Capsule	<u>Long pepper powder</u> and 3 ingredients
H2		Japan	Tablet	<u>Long pepper extract</u> and 4 ingredients
H3		Japan	Tablet	<u>Long pepper extract</u> and 5 ingredients
H4		Japan	Tablet	<u>Long pepper extract powder</u> and 5 ingredients
H5		Japan	Tablet	<u>Long pepper extract powder</u> and 8 ingredients
H6		Japan	Powder	<u>Long pepper extract</u> and 4 ingredients
H7	香辛料	Japan	Tablet	<u>Long pepper extract</u> and 9 ingredients
H8		Japan	Capsule	<u>Long pepper powder</u> and 2 ingredients
H9		USA	Capsule	<u>Pepper extract (95% piperine)</u> and 4 ingredients
H10		USA	Tablet	<u>Black pepper extract (95% piperine)</u> and 4 ingredients
S1	香辛料	Japan	Powder	<u>Long pepper powder</u>
S2		Japan	Powder	<u>Java long pepper</u>
S3		Japan	Powder	<u>Java long pepper</u>
S4		Japan	Powder	<u>Long pepper</u>
S5		Japan	Powder	<u>Long pepper</u>
S6		Japan	Powder	<u>Long pepper powder</u>
S7		Japan	Powder	<u>Long pepper</u>
S8		Japan	Powder	<u>Java long pepper</u>
S9		Japan	Fruit	<u>Black pepper</u>
S10		Japan	Fruit	<u>Black pepper</u>
S11		Japan	Fruit	<u>Black pepper</u>
S12		Japan	Powder	<u>Long pepper</u> , dextrin



結果（2.ヒハツ、ヒハツモドキ、コショウ）

機能性表示食品

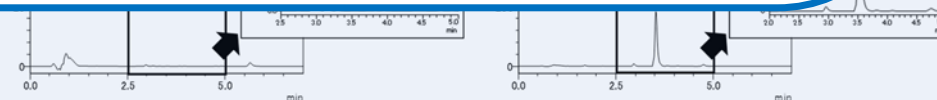
いわゆる健康食品

Sample ID	ピペリン含量[mg/g]	RSD [%]	(A) 一日摂取目安量 当たりのピペリン含 量 [mg/day]	(B) 製品表記のピペリ ン含量 [mg/day]	(A) / (B) [%]	Sample ID	ピペリン含 量[mg/g]	RSD [%]	(A) 一日摂取目安量 当たりのピペリン含 量 [mg/day]	(B) 製品表記のピペリ ン含量 [mg/day]	(A) / (B) [%]
F1	0.12	1.7	0.13	0.045	290	S1	8.38	0.6	3.35	Not labeled	—
F2	0.03	2.0	0.10	0.09	108	S2	23.57	4.4	9.3	Not labeled	—
F3	0.04	1.5	0.12	0.09	130	S3	25.65	2.1	10.26	Not labeled	—
F4	0.36	3.5	0.11	0.09	122	S4	42.73	1.2	17.09	Not labeled	—
F5	0.43	1.4	0.13	0.09	145	S5	25.17	0.8	10.07	Not labeled	—
F6	0.43	1.1	0.15	0.12	129	S6	ND	—	—	Not labeled	—
H1	10.71	2.4	5.36	Not labeled	—	S7	ND	—	—	Not labeled	—
H2	0.63	1.1	0.32	Not labeled	—	S8	36.16	4.4	14.46	Not labeled	—
H3	0.54	1.3	0.27	Not labeled	—	S9	29.33	3.2	11.73	Not labeled	—
H4	0.29	2.7	0.14	Not labeled	—	S10	34.84	4.6	13.94	Not labeled	—
H5	0.07	2.4	0.14	0.09	153	S11	41.17	1.2	16.47	Not labeled	—
H6	0.07	1.3	0.14	Not labeled	—	S12	0.56	1.6	0.22	Not labeled	—
H7	0.11	1.7	0.07	Not labeled	—	「国民健康・栄養調査報告書（平成30年）」の 一人一日当たりの香辛料平均摂取量0.4 gを用い算出					
H8	10.14	2.2	7.44	Not labeled	—						
H9	39.74	2.5	12.84	9.50	135						
H10	46.00	1.2	11.91	9.50	125						

香辛料

Japan Powder Long pepper
 Japan Powder Long pepper
 Japan Powder Java long pepper
 Japan Fruit Black pepper
 Japan Fruit Black pepper
 Japan Fruit Black pepper
 Japan Powder Long pepper, dextrin

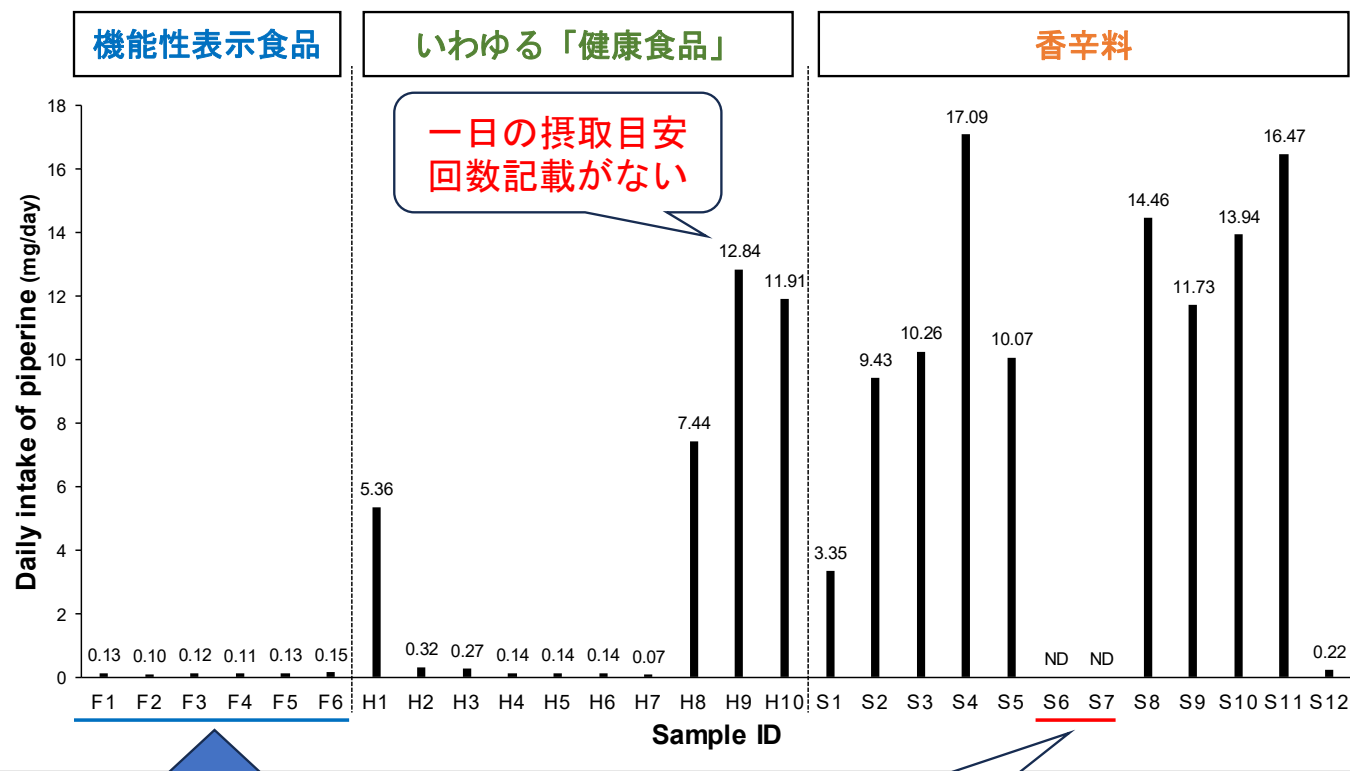
香辛料



各種製品のクロマトグラム例 (検出波長: UV 341 nm)

結果（2.ヒハツ、ヒハツモドキ、コショウ）

各製品の (A) 一日摂取目安当たりのピペリン含量 [mg/day]



機能性と安全性を担保できる量として設定されていると推測された

原料が表記と異なっている可能性

本研究では、3種類のヒハツ関連製品についてピペリンを定量し、その安全性を評価した^{*6-7}。

欧州食品安全機関（EFSA）によれば、ピペリンの無毒性量は 5 mg/kg/day
 ➡ 体重 50 kg の場合、**250 mg/day**

今回分析した製品において、常識の範囲での摂取量では、健康被害等が直ちに起きることは考えにくい。

一方、**カプセルや錠剤形態のいわゆる「健康食品」**は、**過剰摂取が容易**であるため、注意が必要である。

また、ピペリンは一般食品にも健康食品にも含まれる成分である。

➡ **意図しない過剰摂取**を引き起こす可能性がある。

*⁶ 田中誠司ほか、第6回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2020)

*⁷ 田中誠司ほか、日本食品化学学会誌, 28, 71-81 (2021)

発表内容

1. コレウス・フォルスコリーを含む健康食品の成分分析

- ・ いわゆる「健康食品」，（機能性表示食品）
ー 指定成分等含有食品

2. ヒハツ、ヒハツモドキ、コショウ関連健康食品の流通実態調査

- ・ 機能性表示食品
- ・ いわゆる「健康食品」
- ・ 一般食品

3. トウゲシバ（センソウトウ）を含む健康食品の流通実態調査

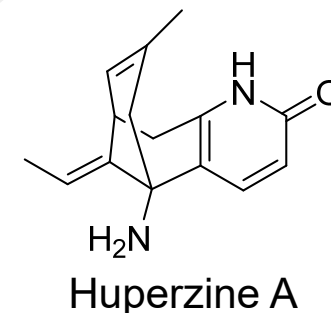
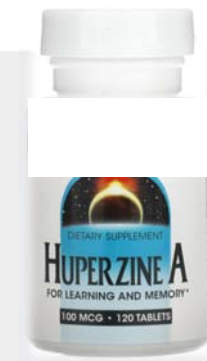
- ・ 医薬品
- ・ いわゆる「健康食品」

3. トウゲシバ（センソウトウ）

トウゲシバ

学名： *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis.

- ・ 一般的にシダ植物と呼称されるヒカゲノカズラ科 (Lycopodiaceae) の植物
- ・ その全草は「センソウトウ」と称され、食薬区分上の「非医リスト」^{*8-10}に掲載され 民間薬及び健康食品として用いられていた。
- ・ 主成分であるHuperzine Aは中国薬典に医薬品として収載されており、アルツハイマー型認知症薬への薬効も期待されている
- ・ 一方で、Huperzine Aには毒薬基準相当の急性毒性があることが知られている
- ・ 海外ではトウゲシバ含有健康食品による健康被害が報告されている

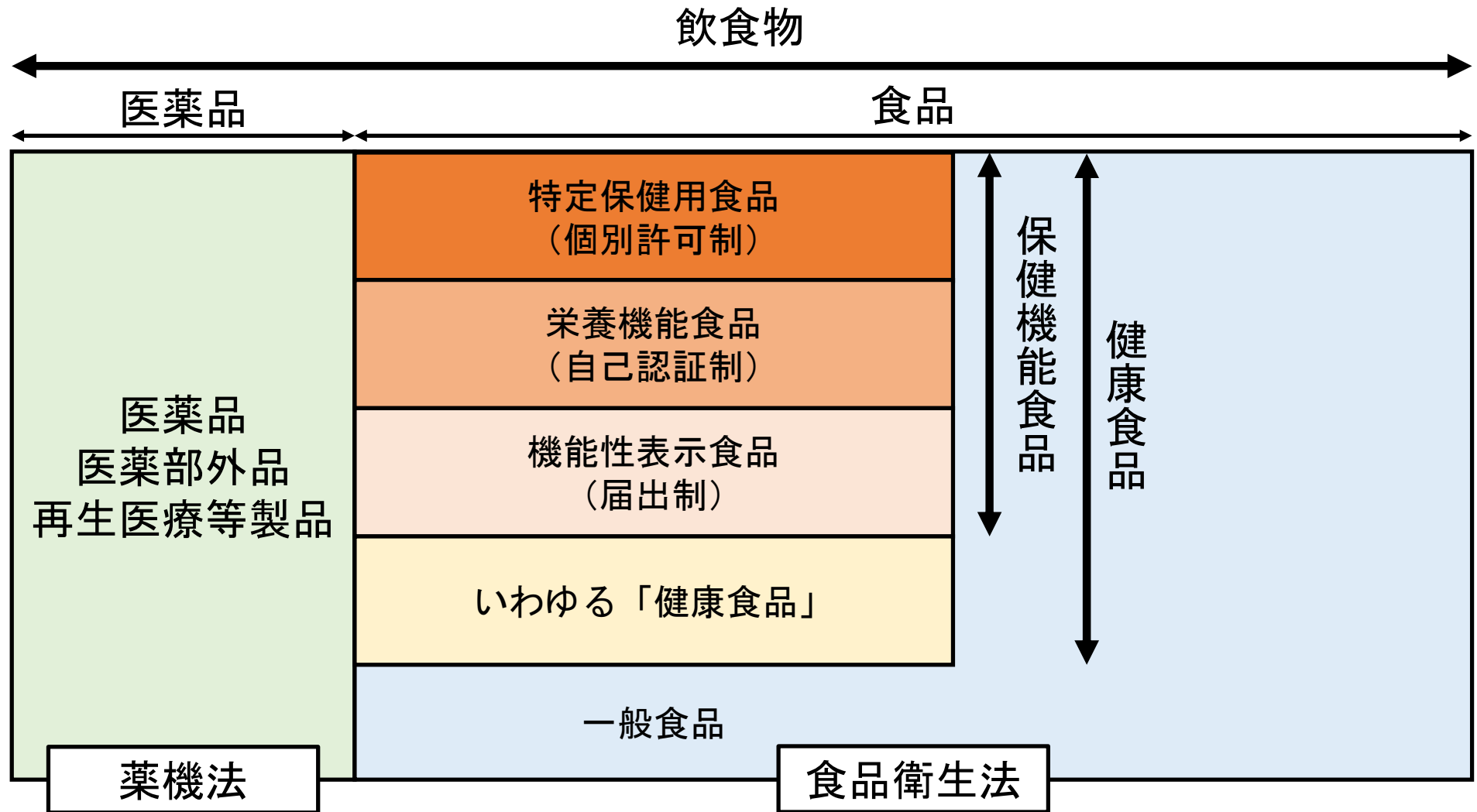


^{*8} 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知 “医薬品の範囲に関する基準の一部改正について”, 令和2年3月31日, 薬生発0331第33号 (2020)

^{*9} 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”, 令和2年3月31日, 薬生監麻発0331第9号 (2020).

^{*10} 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知 別添2 “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”, 令和2年3月31日, 薬生監麻発0331第9号 (2020).

食薬区分（医薬品と食品の境界）



食薬区分（医薬品と食品の境界）

医薬品

専
医
リ
ス
ト

非
医
リ
ス
ト

センソウトウ

食品

医薬品的効能効果を標
ぼうしない限り
**健康食品等の素材とし
て用いても良い**

専ら医薬品として使用される
成分本質（原材料）リスト

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

関連通知

（別紙）

無承認無許可医薬品の指導取締りについて

（昭和46年6月1日 薬発第476号）

（各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知）

改正	昭和58年4月1日	薬発第273号
	昭和62年9月22日	薬発第827号
	平成2年11月22日	薬発第1179号
	平成10年3月31日	医薬発第344号
	平成12年4月5日	医薬発第392号
	平成13年3月27日	医薬発第243号
	平成14年11月15日	医薬発第1115003号
	平成16年3月31日	薬食発第0331009号
	平成19年4月17日	薬食発第0417001号
	平成21年2月20日	薬食発第0220001号
	平成23年1月20日	薬食発0120第1号
	平成24年1月23日	薬食発0123第3号
	平成25年7月10日	薬食発0710第2号
	平成27年4月1日	薬食発0401第2号
	平成27年12月28日	薬生発1228第4号
	平成28年10月12日	薬生発1012第1号
	平成30年4月18日	薬生発0418第4号
	平成31年3月22日	薬生発0322第2号
	令和2年3月31日	薬生発0331第33号

3. トウゲシバ（センソウトウ）

無承認無許可医薬品の取り締まりについて 一部抜粋

（別添1） 食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いについて

1. 「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）」の考え方

（1）専ら医薬品としての使用実態のある物

解熱鎮痛消炎剤、ホルモン、抗生物質、消化酵素等専ら医薬品として使用される物

（2）（1）以外の動植物由来物（抽出物を含む。）、化学的合成品等であって、次のいずれかに該当する物。ただし、一般に食品として飲食に供されている物を除く。

① 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（別紙参照）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）

② 麻薬、向精神薬及び覚せい剤様作用がある物（当該成分及びその構造類似物（当該成分と同様の作用が合理的に予測される物に限る）並びにこれらの原料植物）

③ 処方せん医薬品に相当する成分を含む物であって、保健衛生上の観点から医薬品として規制する必要がある物

注1）ビタミン、ミネラル類及びアミノ酸（別紙参照）を除く。ただし、ビタミン誘導体については、食品衛生法の規定に基づき使用される食品添加物である物を除き、例示通知の別添1「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に記載される物とみなす。

注2）当該成分本質（原材料）が薬理作用の期待できない程度の量で着色、着香等の目的のために使用されているものと認められ、かつ、当該成分本質（原材料）を含有する旨標ぼうしない場合又は当該成分本質（原材料）を含有する旨標ぼうするが、その使用目的を併記する場合等総合的に判断して医薬品と認識されるおそれがないことが明らかでない場合には、例示通知の別添1「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に記載される物とみなす。

2021年11月8日 令和3年度第2回医薬品の成分本質に関するワーキンググループ議事概要

医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

日時

令和3年11月8日（月）14時00分～17時00分

場所

厚生労働省 仮設第1会議室（仮設会議室棟1階）

出席者

○構成員（計10名・五十音順）

伊藤 美千穂（京都大学大学院薬学研究所准教授）
内山 奈穂子（国立医薬品食品衛生研究所生薬部第2室室長）
梅垣 聡三（昭和女子大学健康科学部食安全マネジメント学科教授）
大塚 英昭（安田女子大学薬学部教授）
小川 久美子（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長）
小関 真宏（東京理科大学工学部工学研究員）
合田 幸広（国立医薬品食品衛生研究所所長）
関野 祐子（東京大学大学院薬学系研究科ト細胞創薬学専攻特任教授）
西川 秋佳（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部寄与研究特任 高志（国立医薬品食品衛生研究所室長）

○監視指導・麻薬対策課

佐藤 大作（監視指導・麻薬対策課長）
三宅 晴子（査察情報管理専門官）
小林 幸文（薬事監視第一係長）
福永 雅樹（薬事監視第一係員）

その成分本質（原材料）が専ら医薬品に該当するかは、専門家によるワーキンググループで様々な基礎データを基に審議され、決定される。

<研究目的>

トウゲシバ含有健康食品13製品について、Huperzine Aの定量分析を実施し、安全性の評価を行い、基礎データとする。

実験方法（3. トウゲシバ（センソウトウ））

UHPLC-PDA-MS 定性・定量分析

- 分析試料（13検体：全ていわゆる「健康食品」）

	Sample ID	Country of sale	Form	Labeled recommended intake [pc(s)/day]	 Labeled ingredients
Group 1	1	Japan	Hard capsule	1	<u>Toothed clubmoss extract</u> and 4 ingredients
	2	Japan	Soft capsule	3	<u>Toothed clubmoss extract</u> and 10 ingredients
	3	USA	Soft capsule	4	<u>Toothed clubmoss extract</u> and 11 ingredients
	4	Japan	Soft capsule	2	<u>Pteridophyte extract</u> and 18 ingredients
	5	Japan	Soft capsule	2-4	<u>Pteridophyte extract</u> and 11 ingredients
	6	Japan	Soft capsule	2-4	<u>Pteridophyte extract</u> and 11 ingredients
Group 2	7	USA	Hard capsule	2-4	<u>Huperzine A (club moss extract)</u> and 8 ingredients
	8	USA	Hard capsule	1-4	<u>Huperzine A (from toothed clubmoss extract)</u> and 4 ingredients
	9	USA	Tablet	1-4	<u>Huperzine A</u> and 6 ingredients
	10	USA	Tablet	1	<u>Huperzine A (from Huperzia Serrata)</u> and 7 ingredients
	11	USA	Tablet	1	<u>Huperzine A (from Huperzia Serrata whole plant extract)</u> and 2 ingredients
	12	USA	Hard capsule	1-2	<u>Huperzine A (toothed clubmoss)</u> and 10 ingredients
	13	USA	Hard capsule	1-2	<u>Huperzine composite (Huperzia Serrata)</u> and 9 ingredients

トウゲシバ
を原材料に
含む製品群

Huperzine A
を原材料に
含む製品群

実験方法・結果（3. トウゲシバ（センソウトウ））

UHPLC-PDA-MS 定性・定量分析

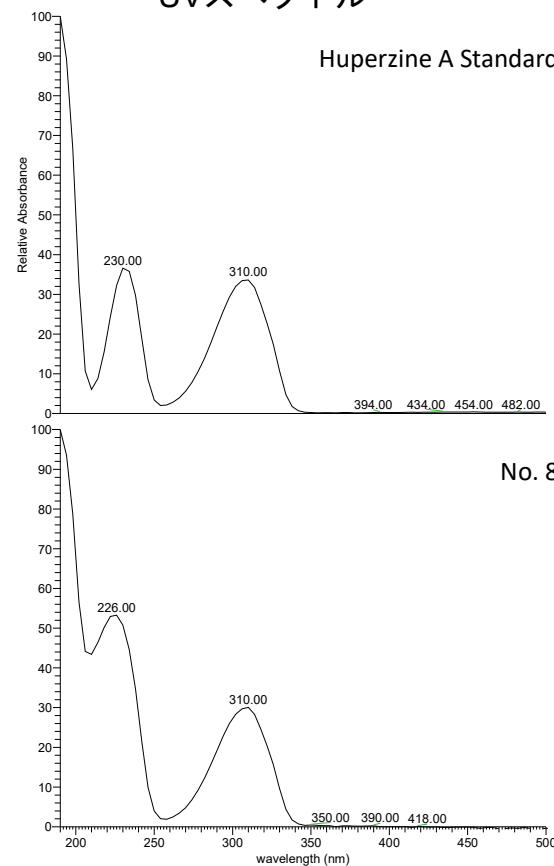
・ 分析条件

Sample solution	製品1粒・1カプセルをメタノール2.0 mLで10 min 超音波抽出
Equipment	UltiMate 3000 RS LC system Q Exactive Quadrupole-Orbitrap (Thermo Fisher Scientific)
Column	ACQUITY UPLC HSS T3 column (2.1 mm × 100 mm、1.8 μm) (Waters)
Column temperature	40°C
Mobile phase	Solution A: 0.1%(v/v) ぎ酸-蒸留水 Solution B: 0.1%(v/v) ぎ酸-アセトニトリル
Gradient table	5% (0 min) →5–10% (10 min) (Solution B conc.) →10–95% (10–12 min) →95% (12–15 min)
Flow rate	0.4 mL/min
Detected wavelength	310 nm (PDA 検出波長: 190-600 nm)
Injection volume	2 μL
Ionization mode	ESI positive
MS range	m/z 150-2000

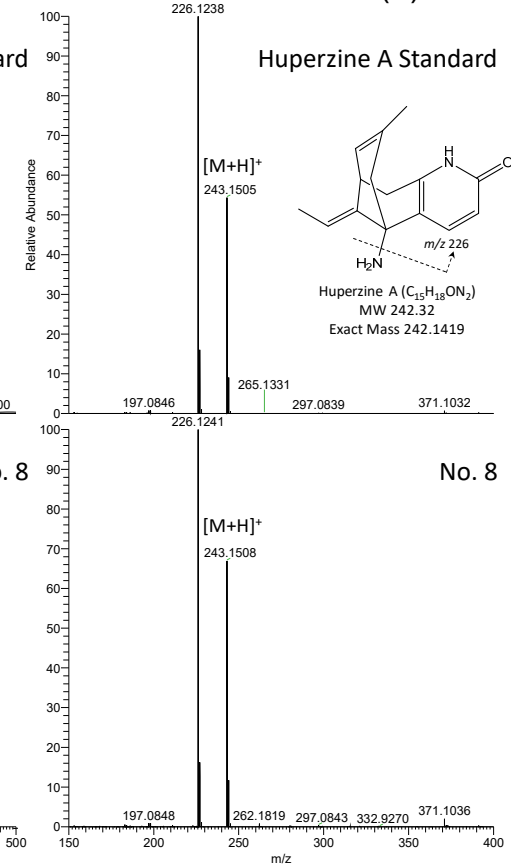
分析用標品

Huperzine A (>98.0%(HPLC)) (東京化成工業) を使用

Huperzine A
UVスペクトル



Huperzine A
MSスペクトル (+)



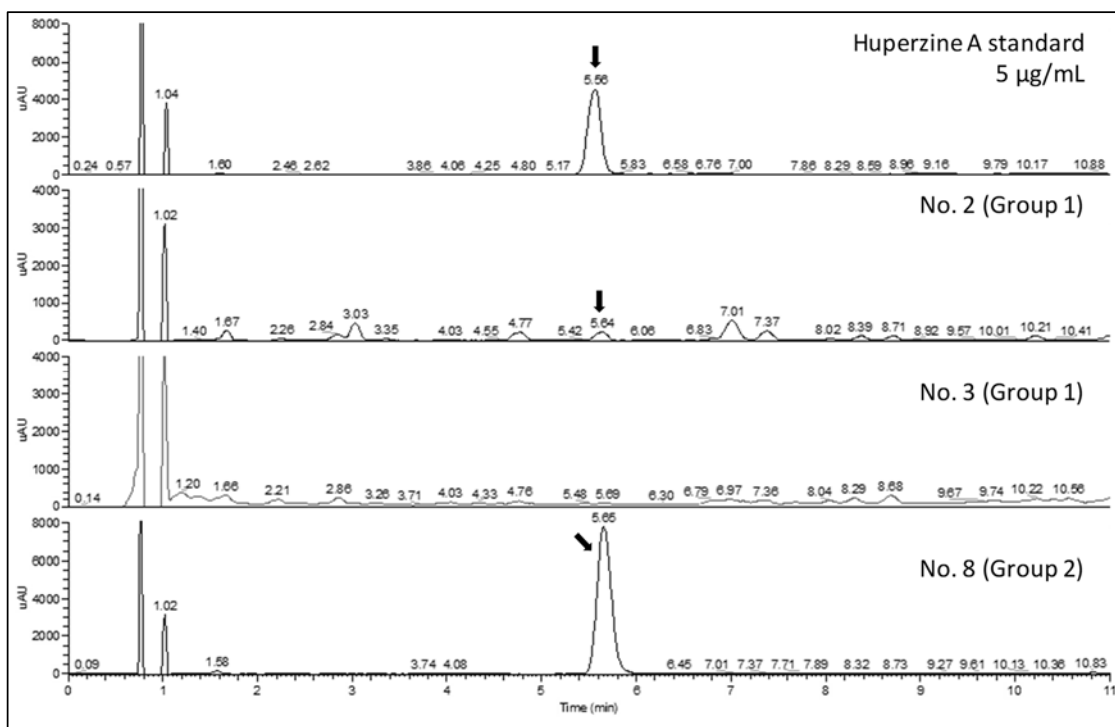
標品とのUVスペクトル及びMSスペクトルの一致
を以てHuperzine Aの検出とした。

結果（3. トウゲシバ（センソウトウ））

各製品の定量結果

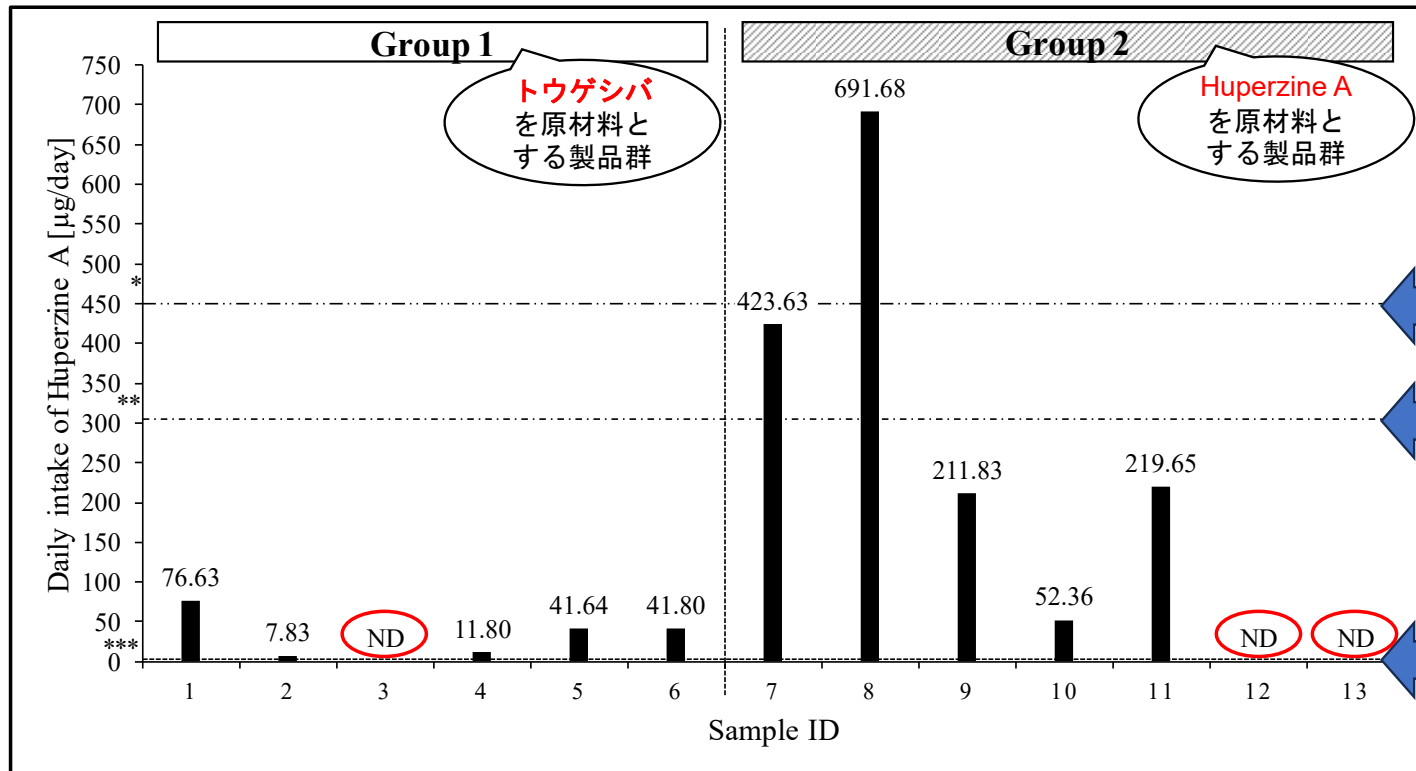
	Sample ID	(A) Contents of Huperzine A [μg/day]	RSD [%]	(B) Labeled amount of Huperzine A [μg/day]	(A) / (B) [%]
Group 1	1	76.63	1.8	100	76.6
	2	7.83	12.1	Not labeled	—
	3	ND	—	Not labeled	—
	4	11.80	12.7	26	45.4
	5	41.64	1.0	Not labeled	—
	6	41.80	1.5	Not labeled	—
Group 2	7	423.63	5.9	400	105.9
	8	691.68	1.2	800	86.5
	9	211.83	1.1	800	26.5
	10	52.36	1.0	50	104.7
	11	219.65	2.4	200	109.8
	12	ND	—	50	—
	13	ND	—	50	—

製品ラベルの表示より
Huperzine Aを大幅に多く
含む検体は無かった。



各製品のクロマトグラム例 (検出波長：UV 310nm)

結果（3. トウゲシバ（センソウトウ））



TDLo : 最小中毒量
NOAEL : 無毒性量
ADI : 一日摂取許容量

^{*11} Yan, Q. L. et al. Acta Pharmacol. Sin., 27, 1127-1136 (2006).

中国の第五批化学药品说明书
での摂取上限値 (450 ug/day)

既報毒性試験のTDLoから
算出したNOAEL (303 ug/day) ^{*11}

NOAEL = TDLo / (安全係数=10)

既報毒性試験結果から
算出したADI (3.03 ug/day) ^{*11}

ADI = NOAEL / (種差 × 個体差=10 × 10)

中国の摂取上限値を超えた製品 : **1製品**

算出したNOAELを超えた製品 : **2製品**

算出したADIを超えた製品 : **10製品**

Huperzine Aが検出されなかった製品 : **3製品**

定量が可能だった
全製品が該当した

原料が表記と
異なっている可能性

結果（3. トウゲシバ（センソウトウ））

医薬品の成分本質に関するワーキンググループ議事概要 一部抜粋

議題

- (1) 非医成分の専ら医成分への移行について
- (2) その他

議事

議事内容

昭和46年6月1日付け薬発第476号厚生省薬務局長通知「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」の別紙「医薬品の範囲に関する基準」の別添1の「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いについて」（以下、「判断基準」という。（注））に基づき審議した。

- (1) 新規成分本質（原材料）の審議について

- ・ センソウトウ（全草）

従来、「医薬品的効能効果を標榜しない限り専ら医薬品と判断しない成分本質」の扱いであったが、国内外ではサプリメントの流通形態しか確認されておらず、含有成分であるアルカロイドHuperizine Aは毒薬相当の極めて高い毒性を有するため、「専ら医薬品として使用される成分本質」へ移行することが妥当と判断された。

本研究を含む様々な基礎データを基にワーキンググループで審議された結果、トウゲシバ（センソウトウ）は、専医リストへの移行が妥当と判断された。

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 一部抜粋

薬生監麻発 0225 第1号
令和4年2月25日

各都道府県
保健所設置市
特別区
衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局
監視指導・麻薬対策課長
（公印省略）

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

人が経口的に服用する物が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第2条第1項第2号又は第3号に規定する医薬品に該当するか否かについては、「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」（昭和46年6月1日付け薬発第476号厚生省薬務局長通知、以下「46通知」という。）に基づき判断することとしています。また、個別の成分本質（原材料）については

「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示 薬生監麻発 0331 第9号厚生労働省医薬・生活衛生局監以下「例示通知」という。）に規定しているところですが、今般、例示通知の一部を別紙のとおり改正しますので、知の上、貴管下関係業者に対する指導取締りについて御

記

令和4年（2022年）2月
センソウトウは、
専医リストへ移行した。

2 改正の概要

- (1) 以下の成分本質（原材料）について、例示通知の別添2「医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リスト」に掲載してきたが、例示通知の別添1「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に移行した。

- 植物由来物等
 - ・シンキンソウ
 - ・センソウトウ

結果（3. トウゲシバ（センソウトウ））

食薬区分における成分本質（原材料）の 取り扱いの例示の一部改正について 一部抜粋

薬生監麻発 0225 第 1 号
令和 4 年 2 月 25 日

各 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局
監視指導・麻薬対策課長
（公 印 省 略）

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

人が経口的に服用する物が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 2 条第 1 項第 2 号又は第 3 号に規定する医薬品に該当するか否かについては、「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」（昭和 46 年 6 月 1 日付け薬発第 476 号厚生省薬務局長通知、以下「46 通知」という。）に基づき判断することとしています。また、個別の成分本質（原材料）については、「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示」（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、以下「例示通知」という。）に規定しているところです。今般、例示通知の一部を別紙のとおり改正しますので、知の上、貴管下関係業者に対する指導取締りについて御

記

2. 改正の概要

（1）以下の成分本質（原材料）について、例示通知の別添 2「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」に掲載してきたが、例示通知の別添 1「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に移行した。

- 植物由来物等
- ・シンキンソウ
- ・センソウトウ

医薬品

専
医
リ
ス
ト

非
医
リ
ス
ト

食品

健康食品等の素材として用いた場合、**薬機法違反**となる

センソウトウ

令和4年（2022年）2月
**トウゲシバ（センソウトウ）は、
専医リストへ移行した。**

本研究では、トウゲシバ含有製品に含まれる Huperzine A の定量分析を実施し、その安全性を評価した成果を行政へ反映した^{*12-13}。

*12 辻本恭ほか、日本食品化学学会第 26 総会・学術大会（2020）

*13 田中誠司ほか、日本食品化学学会誌、29(3)、184-188（2022）

まとめ

安全性の観点で注意を要する植物を原料とした健康食品等について、その品質評価及び安全性担保に関する研究を行ってきた。

1. コレウス・フォルスコリーを含む健康食品の成分分析
指定成分等含有食品
2. ヒハツ、ヒハツモドキ、コショウ関連健康食品の流通実態調査
機能性表示食品
いわゆる「健康食品」、一般食品
3. トウゲシバ（センソウトウ）を含む健康食品の流通実態調査
食薬区分
 - ・ 専医リスト
 - ・ 非医リスト

国民の生活

未病対策を目的とした健康食品の利用

科学的方法による健康食品の品質評価、安全性担保が必要

安全性を担保する上で、各種制度等の策定や改正を行うかの判断においては

- ・ 成分及び成分本質についての様々な調査結果
- ・ 成分分析を行った研究成果

のような、研究データが利活用される。

➡ その他の植物由来の健康食品についても、同様の研究を行い、その研究成果を国民の生活に反映していく。



謝辞



本研究の遂行にあたり， ご指導ご鞭撻を賜りました
日本薬科大学 袴塚高志先生
国立医薬品食品衛生研究所 内山奈穂子先生
に厚く御礼申し上げます.

研究の遂行にあたり多大なご協力をいただきました
国立医薬品食品衛生研究所 生薬部の皆様
に深く感謝申し上げます.