

「いわゆる健康食品」中の医薬品成分分析について（第2報）

西條 雅明、石井 俊靖、長谷川貴志、高橋 市長、永田 知子

Medicinal Compounds Detected in Dietary Supplements with Suggestive Expression for Weight Reduction and Analeptic (2nd report)

Masaaki SAIJO, Toshiyasu ISHII, Takashi HASEGAWA,
Kazunaga TAKAHASHI and Tomoko NAGATA

要 旨

「いわゆる健康食品」中の医薬品47成分を対象とする一斉分析法に、さらに検査可能な医薬品成分（消炎鎮痛剤、副腎皮質ホルモン等）、甘味料および保存料等を追加し、92成分の一斉分析が可能となった。原理の異なる測定法を用いた確認試験を組み合わせ、分析を行った結果、平成19年度に試買した103製品では、22製品から11種類（延べ24成分）の医薬品成分を検出した。

キーワード：健康食品：強壮：痩身：一斉分析：HPLC/PDA：LC/MS：TLC
Keywords：Dietary Supplement：Analeptic：Weight Reduction：Simultaneous determination：HPLC/PDA：LC/MS：TLC

はじめに

近年、人々の健康に対する意識や関心が高まっており、健康の維持、増進のほかに痩身、強壮効果等を期待して健康食品が広く用いられるようになってきている。しかし、これら健康食品の中には、効果を高めようと医薬品成分を含有した製品がみられ、それらを摂取することにより健康被害を受けるといった事例が数多く報告されている^{1)~4)}。強壮効果を標榜した健康食品については、平成15年以降国内で毎年医薬品成分が検出⁵⁾されており、健康被害の発生が危惧されるところである。

千葉県においても、無承認無許可医薬品取締事業に基づき、試験検査を行っている。本試験の一斉分析については、前回報告⁶⁾したところであるが、今回はさらに検査可能な医薬品成分（消炎鎮痛剤、副腎皮質ホルモン等）を追加するとともに、しばしば検出された甘味料や保存料等も新たに加えた。

この新たに構築した一斉分析法を用いて試験を行った結果、平成19年度に試買した103製品では、22製品から11種類（延べ24成分）の医薬品成分を検出したので報告する。

実験方法

1. 試料

平成19年度に、インターネット通信販売や千葉県内の販売店で試買した103製品。

2. 試薬及び試液

1) 標準品：医薬品成分47成分については前報⁶⁾のとおり。

ケトプロフェンはAldrich社製。酢酸シプロテロンはLKT Laboratories, Inc.製。オキシフェンブタゾナー水和物、ナプロキセンはMP BioMedicals, LLC製。酢酸メドロキシプロゲステロン、フルルビプロフェンは

SIGMA社製。安息香酸ナトリウムは関東化学製。スコパラミン臭化水素酸塩三水和物、*p*-ヒドロキシ安息香酸イソブチル、*p*-ヒドロキシ安息香酸イソプロピル、*p*-ヒドロキシ安息香酸-*n*-ブチル、*p*-ヒドロキシ安息香酸-*n*-プロピルは東京化成工業製。アスパルテーム、イブプロフェン、 β -エストラジオール、エストリオール、エストロン、エチニルエストラジオール、カフェイン、カルプロフェン、グリチルリチン酸二カリウム塩、サッカリンナトリウム二水和物、ジクロフェナクナトリウム、ジブカイン塩酸塩、ステビオシド、ソルビン酸、テオフィリン、テストステロン、テトラカイン塩酸塩、デヒドロイソアンドロステロン、*p*-ヒドロキシ安息香酸エチル、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル、プロピオン酸テストステロン、メチルテストステロン、メフェナム酸、リドカイン塩酸塩は和光純薬工業製。チオデナフィルは国立医薬品食品衛生研究所からの分与品。脱N-メチルシブトラミン、チオキナピペリフィル⁷⁾は東京都健康安全研究センターからの分与品。クロロブレッタダラフィル⁸⁾、シクロペンチナフィル⁹⁾、N-オクチルノルタダラフィル⁹⁾は標準品が市販されていないため、各強壮成分が検出された製品から精製した。

2) 標準溶液の調製

前報⁶⁾のとおり

3) その他の試薬

前報⁶⁾のとおり

3. 装置

前報⁶⁾のとおり

4. 測定条件

1) HPLC/PDA 測定条件

カラム：TSK-GEL ODS-80Ts(4.6mm i.d.×150mm、5 μ m)、流速：1.0mL/min、注入量：20 μ L、カラム温度：

40℃、測定波長：200-400nm

(1) 一斉分析

移動相 A 液：アセトニトリル/水/リン酸混液（100：900：1、5 mmol/L ヘキサンスルホン酸ナトリウム含有）、B 液：アセトニトリル/水/リン酸混液（900：100：1、5 mmol/L ヘキサンスルホン酸ナトリウム含有）、グラジエント条件：0 分 (A:B=90:10)→25分 (A:B=55:45)→44-49 分 (A:B=10:90)→50-65分 (A:B=90:10)、測定波長：200-400nm (Max plot)

(2) 定量分析

N-オクチルノルタダラフィル、シクロペンチナフィル及びチオキナピペリフィルは、一斉分析法により、また、その他検出されたシルデナフィル、タダラフィル、キサントアントラフィル、チオデナフィル、シブトラミン、脱N-メチルシブトラミン、イカリイン、ヨヒンビンについては、C 液：0.1%リン酸溶液、D 液：0.1%リン酸アセトニトリルを移動相とし、各物質の保持時間が10分前後となるように混合比を定め、アイソクラティック測定を行った。定量波長は、各物質の吸収極大波長を設定した。

なお、シブトラミン、脱N-メチルシブトラミンの定量分析には、XBridge Shield RP18 (4.6×150mm, 5 μm) カラムを用いた。

2) LC/MS 測定条件

カラム：Atlantis dC18 (2.1mm i.d.×150mm, 3 μm)、移動相 E 液：0.1%ギ酸溶液、F 液：0.1%ギ酸含有アセトニトリル、流速：0.2mL/min、注入量：10 μL、カラム温度：40℃、イオン化法：ESI ポジティブ、コーン電圧：10、20、30、60及び90V、測定質量電荷比範囲： m/z 100-800、ソース温度：120℃、デゾルベーション温度：350℃、デゾルベーションガス流量：600L/hr、コーンガス流量：50L/hr

グラジエント条件：0 分 (E:F=95:5)→15分 (E:F=80:20)→30-35分 (E:F=20:80)→36-50分 (E:F=95:5)

3) 薄層クロマトグラフィー (TLC) 測定条件

前報⁶⁾ のとおり

5. 試験溶液の調製

前報⁶⁾ のとおり

結果及び考察

1. HPLC/PDA 一斉分析の標準品登録

前報⁶⁾ で設定した47成分に加え、過去に健康食品中から消炎鎮痛剤、副腎皮質ホルモンの検出事例が報告されている¹⁰⁾ ことから、これらの医薬品成分を含む25成分、および、当研究室においてこれまでに検査した製品から、しばしば検出された甘味料や保存料等14成分の標準溶液を測定し、標準品の保持時間と吸収スペクトルをライブラリーに登録し、一斉分析を行った。

なお、標準品の保持時間（表1）には、分与された3成分と当室で分取精製した3成分の医薬品成分を加えた、標準品92成分を示した。

2. HPLC/PDA による一斉分析

このライブラリー情報を基に、平成19年度分の103製品について試験した。

製品No.1～3、6、7、9、10、12～16、20については、保持時間と吸収スペクトルからシルデナフィルを含んでいると推定された。また、製品No.20の保持時間26.04分、製品No.21の保持時間20.88分の各ピークは、シルデナフィル標準品の保持時間18.33分とは異なるものの、吸収スペクトルは類似していた。

製品No.4、11については、保持時間と吸収スペクトルからタダラフィルを含んでいると推定された。また、製品No.21の保持時間37.17分のピークは、タダラフィル標準品の保持時間19.96分とは異なるものの、吸収スペクトルは類似していた。

製品No.5、8、17、19については、それぞれの保持時間と吸収スペクトルからそれぞれキサントアントラフィル、イカリイン、シブトラミン、ヨヒンビンを含んでいると推定された。

製品No.18については、保持時間、吸収スペクトルがシブトラミン標準品に類似していた。

製品No.22については、ライブラリーの保持時間及び吸収スペクトルと類似したものは無かった。

以上、22製品から6種類の医薬品成分を含んでいる可能性と5つの不明ピークを確認した。

なお、今回はこの他にもサッカリン、カフェイン、安息香酸、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル、*p*-ヒドロキシ安息香酸プロピル、*p*-ヒドロキシ安息香酸イソブチル等が検出されたが、標準品として事前登録してあったため、ピーク成分の推定を容易に行うことが可能であった。

3. LC/MS による確認試験

一斉分析で医薬品成分が推定された22製品については、LC/MS に供して表2のとおり医薬品成分を確認した。

製品No.1～17、19のLC/MS分析結果は、各標準品の保持時間、マススペクトルがともに一致した。

製品No.18の保持時間27.2分のピークについては、マススペクトルから脱N-メチルシブトラミンと推定したが、当所で標準品を保有していなかったため、東京都健康安全研究センターに標準品の分与を依頼し分析した結果、保持時間、マススペクトルがともに一致した。

製品No.20の保持時間25.8分のピークは、マススペクトルもともにシルデナフィル標準品と一致、保持時間27.4分のピークについては、マススペクトルからチオデナフィルと推定したが、当所で標準品を保有していなかったため、国立医薬品食品衛生研究所に標準品の分与を依頼し分析した結果、保持時間、マススペクトルがともに一致した。

製品No.21の2つのピークについては、保持時間とマススペクトルから医薬品成分を特定できず、新規医薬品成分の可能性が示唆された。その後、当所で分取精製を行い国立医薬品食品衛生研究所へNMR分析を依頼したと

表1 HPLC/PDAによる標準品の保持時間

成分名	保持時間(分)	成分名	保持時間(分)	成分名	保持時間(分)
○ テオフィリン	2.76	○ プレドニゾロン	13.53	○ β -エストラジオール	22.52
○ アセトアミノフェン	2.87	○ バルデナフィル	13.76	○ ジブカイン	22.72
□ サッカリン	3.00	○ ヒドロコルチゾン	13.81	□ <i>p</i> -ヒドロキシ安息香酸イソブチル	22.84
○ ヒドロクロロチアジド	3.63	○ コルチゾン	13.99	□ <i>p</i> -ヒドロキシ安息香酸 ブチル	23.29
□ カフェイン	3.75	○ フロセミド	14.57	○ テストステロン	23.43
○ ノルエフェドリン	4.45	○ フェンフルラミン	14.65	○ 脱N-メチルシブトラミン	23.65
○ プロカイン	5.23	○ ビロキシカム	14.83	○ シブトラミン	23.92
○ プソイドエフェドリン	5.23	○ ホンデナフィル	16.04	○ プソイドバルデナフィル	24.01
○ エフェドリン	5.27	○ イカリイン	16.53	○ エストロン	24.24
○ メチルエフェドリン	5.87	○ ビサコジル	16.71	○ エチニルエストラジオール	24.41
○ スコボラミン	6.09	○ ベタメタゾン	16.99	□ グリチルリチン酸	24.61
○ アスピリン	7.35	○ テトラカイン	17.07	○ デヒドロイソアンドロステロン	25.21
○ センノシドB	7.51	○ フェノールフタレイン	17.21	○ メチルテストステロン	25.52
○ トリアムテレン	7.72	○ デキサメタゾン	17.23	○ チオデナフィル	26.04
□ ソルビン酸	7.77	○ オリスタット	17.25	○ スビノラクトン	26.71
□ 安息香酸	7.79	□ <i>p</i> -ヒドロキシ安息香酸イソプロピル	17.29	○ フルルビプロフェン	27.96
□ アスバルテム	8.00	□ ステビオシド	17.63	○ カルプロフェン	28.43
○ アトロピン	8.11	○ アミノタダラフィル	17.76	○ N-ニトロソフェンフルラミン	28.87
○ リドカイン	8.44	□ <i>p</i> -ヒドロキシ安息香酸 プロピル	18.09	○ クロロプレタダラフィル	28.93
□ <i>p</i> -ヒドロキシ安息香酸メチル	8.53	○ シルデナフィル	18.33	○ ジクロフェナクナトリウム	29.31
○ メラトニン	8.69	○ ヒドロキシホモシルデナフィル	18.63	○ インドメタシン	29.79
○ エテンザミド	8.88	○ トルブタミド	18.79	○ イブプロフェン	29.96
○ サリチル酸	9.11	○ ホモシルデナフィル	19.27	○ グリベンクラミド	30.17
□ デヒドロ酢酸	9.39	○ タダラフィル	19.96	○ フェニルブタゾン	30.28
○ センノシドA	9.92	○ キサントアントラフィル	20.41	○ プロピオン酸クロバタゾール	32.03
○ アミノ安息香酸エチル	10.21	○ シクロペンチナフィル	20.88	○ メフェナム酸	32.41
○ ヨヒンビン	11.63	○ ケトプロフェン	21.75	○ 酢酸シプロテロン	32.43
○ エストジオール	11.80	○ カワイン	21.91	○ 酢酸メドロキシプロゲステロン	32.96
□ <i>p</i> -ヒドロキシ安息香酸エチル	12.72	○ ナプロキセン	21.93	○ N-オクチルノルタダラフィル	37.17
○ チオキナピペリフィル	12.77	○ オキシフェンブタンゾン	22.09	○ プロピオン酸テストステロン	38.36
○ マジンドール	13.49	○ グリクラジド	22.25		

○印:今回追加した医薬品成分, □印:今回追加した甘味料・保存料等

ころ、新規物質であることが判明し、この両成分をシクロペンチナフィル、N-オクチルノルタダラフィルと命名した。

製品No.22については、マスメクトルからチオキナピペリフィルと推定したが、当所で標準品を保有していなかったため、東京都健康安全研究センターに標準品の分与を依頼し分析した結果、保持時間、マスメクトルがともに一致した。

4. TLCによる確認試験

TLC分析において、一斉分析、LC/MS 確認試験で検出された成分のRf値及びスポットの色調は、標準品と一致した。

5. 定量分析

HPLC/PDAによる一斉分析、LC/MS及びTLCによる確認試験の結果により同定した22製品11種類（延べ24成分）の成分について、各定量法で分析したところ、表2のとおり結果を得た。

1) シブトラミン、脱N-メチルシブトラミン

シブトラミンは、日本では未承認の医薬品であり、海外では肥満症治療薬として用いられ、10mgで減量効果が確認されている¹¹⁾。脱N-メチルシブトラミンは、シブトラミンの代謝物の1つであり、国内外で医薬品としては承認されていない。

シブトラミンは、1製品から確認されほぼ薬用量含有されていた。

2) シルデナフィル、タダラフィル、キサントアントラフィル、チオデナフィル、シクロペンチナフィル、N-オクチルノルタダラフィル、チオキナピペリフィル

国内ではクエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル水和物及びタダラフィルが、医薬品（商品名：バイアグラ錠（薬用量：1日1回25～50mg）、レビトラ錠（薬用量：1日1回5～20mg）及びシアリス錠（薬用量：1日1回5～20mg））として承認されている。キサントアントラフィルは、国内外で医薬品としては承認されていない。

シルデナフィルは、13製品から検出されそのほとんどが薬用量以上の含有量であり、中には薬用量の3倍以上のものも確認された。また、今回検出されたチオデナフィル、シクロペンチナフィルは、国内外で医薬品として承認されいないが、シルデナフィルと類似の化学構造を有する物質であり、類似の作用を有することが考えられ、健康被害の発生するおそれが否定できない⁵⁾。

タダラフィルは、2製品から確認されほぼ薬用量含有されていた。また、今回検出されたN-オクチルノルタダラフィルは、国内外で医薬品として承認されいないが、タダラフィルと類似の化学構造を有する物質であり、類似の作用を有することが考えられ、健康被害の発生するおそれが否定できない⁵⁾。

キサントアントラフィル¹²⁾、チオキナピペリフィル⁷⁾は、先に示した承認医薬品と同様の作用を有することが

表2 HPLC/PDA 一斉分析、LC/MS および定量試験結果

製品No.	HPLC/PDA 一斉分析	LC/MS		検出物質	定量結果
	保持時間(分)	保持時間(分)	[M+H] ⁺ m/z		
1	18.96	25.5	476	シルデナフィル	148mg/カプセル
2	18.95	25.4	476	シルデナフィル	180mg/カプセル
3	18.59	25.8	476	シルデナフィル	34.3mg/カプセル
4	20.49	28.8	390	タダラフィル	21.0mg/カプセル
5	20.32	29.1	390	キサントアントラフィル	14.9mg/カプセル
6	18.96	25.4	476	シルデナフィル	159mg/カプセル
7	18.85	26.0	476	シルデナフィル	0.62mg/カプセル
8	16.72	26.4	678	イカリイン	0.46mg/錠
9	18.86	25.9	476	シルデナフィル	21.1mg/錠
10	18.49	25.8	476	シルデナフィル	22.4mg/カプセル
11	20.52	28.8	390	タダラフィル	23.2mg/カプセル
12	18.96	25.3	476	シルデナフィル	137mg/カプセル
13	18.85	25.4	476	シルデナフィル	151mg/カプセル
14	19.01	25.3	476	シルデナフィル	135mg/カプセル
15	19.05	25.5	476	シルデナフィル	154mg/カプセル
16	19.15	25.7	476	シルデナフィル	60.4mg/カプセル
17	24.19	27.9	280	シブトラミン	7.4mg/カプセル
18	23.07	27.2	266	脱N-メチルシブトラミン	29.1mg/カプセル
19	12.45	21.9	355	ヨヒンビン	0.77mg/カプセル
20	18.33	25.8	475	シルデナフィル	0.24mg/カプセル
20	26.04	27.4	491	チオデナフィル	19.4mg/カプセル
21	20.88	26.8	529	シクロペンチナフィル	128.3mg/錠
21	37.17	36.8	488	N-オクチルノルタダラフィル	27.3mg/錠
22	12.77	24.0	449	チオキナピペリフィル	16.0mg/カプセル

考えられ、健康被害の発生するおそれが否定できない⁵⁾。

3) イカリイン、ヨヒンビン

イカリソウは局方収載の生薬で、国内では強壮効果のある生薬として医薬品に配合されており、その主成分はイカリインである。ヨヒンビンは、国内では塩酸ヨヒンビンとして医薬品に該当し¹³⁾、性的機能不全治療を目的とした場合の標準的な投与量は1日当たり15～30mg¹⁴⁾である。

まとめ

今回、健康食品中の医薬品成分分析において、一斉分析法のライブラリーの充実を図り、登録成分数が92成分

となった。さらに原理の異なる測定法(LC/MS及びTLCによる確認試験)を組み合わせ同定を行った。その結果、19年度に試買した103製品では、22製品から11種類(延べ24成分)の医薬品成分が同定された。その中には、薬用量の3倍以上含有する製品も見受けられ、健康被害を引き起こす恐れがあると考えられた。

近年では、既存の医薬品成分を添加するだけではなく、それらの医薬品成分をさらに誘導体化して健康食品等に添加する事例も増えており¹⁵⁾、治験薬の成分を健康食品中に混入する事例も報告¹⁶⁾されている。数多くの医薬品成分に対応するためには、今後も標準物質情報の充実、

並びに様々な試験法を組み合わせることで分析を行う必要があると考えられる。

謝 辞

検体分析にあたり、標準品を分与くださった東京都健康安全研究センター理化学部の関係者各位、標準品の分与並びにNMR分析を行ってくださった国立医薬品食品衛生研究所生薬部の合田先生、川原先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 浜野朋子、瀬戸隆子、塩田寛子、上村尚、上田有理、早乙女芳明、小団扇浩、金丸正孝 (2001) : 痩身を標榜する健康茶から検出された医薬品成分について、東京衛研年報、52、43-47
- 2) 守安貴子、重岡捨身、岸本清子、石川ふさ子、中嶋順一、上村尚、安田一郎 (2001) : 健康食品中に含有するシルデナフィルの確認試験、薬学雑誌、121、765-769
- 3) 守安貴子、岸本清子、中嶋順一、重岡捨身、蓑輪佳子、上村尚、安田一郎 (2003) : 健康被害を起こした中国製ダイエット健康食品における検査結果、東京健安研年報、54、69-73
- 4) 熊坂謙一、小島尚、土井佳代、佐藤修二 (2003) : 健康食品に添加されていた経口血糖降下薬グリベンクラミドの検出事例、薬学雑誌、123、1049-1054
- 5) 合田幸広、鎌倉浩之 (2008) : 性機能改善薬と関連事例、Functional Food、2(2)、198-202
- 6) 西條雅明、石井俊靖、長谷川貴志、永田知子 (2006) : 「いわゆる健康食品」中の医薬品成分分析について、千葉衛研年報、55、74-78
- 7) UCHIYAMA N, SAISHO K, KIKURA-HANAJIRI R, HAISHIMA Y, GODA Y Determination of a New Type of Phosphodiesterase-5 inhibitor, Thioquinapiperifil, in a Dietary Supplement Promoted for Sexual Enhancement. Chem. Pharm. Bull. 2008 Feb; 56(9): 1331-1334
- 8) HASEGAWA T, SAIJO M, ISHII T, NAGATA T

Structural elucidation of a tadalafil analogue found in a dietary supplement. J.Food Hyg.Soc.Jpn 2008 Aug; 49(4): 311-315

- 9) HASEGAWA T, TAKAHASHI K, SAIJO M, ISHII T, NAGATA T, HAISHIMA Y, GODA Y and KAWAHARA N Isolation and structural elucidation of cyclopentynafil and *N*-octylnortadalafil found in a dietary supplement. Chem. Pharm. Bull., in press
- 10) 浜田洋彦、小坂妙子、田中重雄 (2002) : 健康食品中の未承認医薬品等の分析について、宮崎衛研年報、14、57-61
- 11) 斎木厚人、白井厚治 (2005) : メタボリックシンドローム治療の将来展望 メタボリックシンドローム治療における抗肥満薬の位置づけ、医学のあゆみ、213、643-649
- 12) HOSOGAI N, HAMADA K, TOMITA M, NAGASHIMA A, TAKAHASHI T, GOTO T et al. FR226807: A potent and selective phosphodiesterase type 5 inhibitor. Eur J Pharmacol 2001 Oct 5; 428(2): 295-302
- 13) 森田邦正、毛利隆美、中川礼子 (2006) : 健康食品中の塩酸ヨヒンビンのHPLC分析、福岡県保健環境研究所年報、33、68-71
- 14) 独立行政法人国立健康・栄養研究所、健康食品データベース (初版)、33、513-514、東京、第一出版、2007
- 15) 横田洋一、津野敏紀、寺崎さち子、鈴木英世 (2005) : いわゆる健康食品中の脱 *N*-ジメチルシブトラミンの検出について、富山県薬事研究所年報、31、33-37
- 16) KUMASAKA K, KAWAHARA N, DOI K, KOJIMA T, GODA Y Determination of (*R*)-xanthoantrafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, in a dietary supplement promoted for sexual enhancement. Chem. Pharm. Bull. 2008 Feb; 56(2): 227-230