

「いわゆる健康食品」から検出された医薬品成分について (平成 21 年度から平成 25 年度)

吹譚友秀, 長谷川貴志, 高橋和長, 西條雅明, 芦澤英一, 小倉誠¹⁾, 永田知子¹⁾, 元木裕二²⁾, 浜名正徳

Medicinal Compounds were Detected in Dietary Supplements

(from Apr. 2009 to Mar. 2014)

Tomohide FUKIWAKE, Takashi HASEGAWA, Kazunaga TAKAHASHI, Masaaki SAIJO, Eiichi ASHIZAWA, Makoto OGURA¹⁾,
Tomoko NAGATA¹⁾, Yuji MOTOKI²⁾ and Masanori HAMANA

要旨

平成 23 年度に「いわゆる健康食品」中の医薬品等 156 成分を対象とする UPLC を用いたスクリーニング分析法を構築した。平成 25 年度末では 246 成分を検査することが可能となった。成分の同定については、原理の異なる数種の確認試験を組み合わせで行っている。平成 21 年度から平成 25 年度の違反製品数は 23 製品、検出された医薬品成分数は 14 成分であり、その内訳は強壮成分が 11 成分及び痩身成分が 3 成分であった。

キーワード：健康食品、強壮、痩身

Keywords: dietary supplements, sexual enhancement, weight reduction

はじめに

近年、人々の健康に対する意識や関心に変化し、健康の維持、増進のほかに痩身、強壮効果等を期待して「いわゆる健康食品」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、効果を高めるために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⁾。

千葉県では、健康食品によるこれらの健康被害を未然に防止するために、無承認無許可医薬品取締事業による試買検査を行っている。

我々は、平成 18 年度にフォトダイオードアレイ検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC/PDA) スクリーニング分析法を構築した⁵⁾。その後、分析対象成分を追加し^{6),7)}、検査を実施していたが、対象成分の増加に伴い、他成分と十分な分離が得られない事例や測定時間が長くなるを得ない事例など、構築した分析法では問題点の残る事例が明らかになってきた。

その問題点を解決すべく平成 23 年度にフォトダイオードアレイ検出器付き超高速液体クロマトグラフ (UPLC/PDA) による新たなスクリーニング分析法を構築した⁸⁾。その後分析可能な成分を増やし、平成 25 年度末では 246 成分のスクリーニング分析が可能となった (表 1)。

今回、これらの状況を踏まえ、平成 21 年度から平成 25 年度に当県で「いわゆる健康食品」から検出された医薬品成分について報告する。

実験方法

1. 試料

平成 21 年度から平成 25 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製品を試料とした。

2. 標準品及び試薬

1) 標準品

医薬品等 156 成分については既報⁵⁾⁻⁸⁾のとおりである。ミリスチシンは Accu Standard 製、アコニチン、アルテミシン及びセロトニン塩酸塩は ALEXIS 製、コリナンチンは EXTRASYNTHESSE 製、キニーネは Fluka 製、オキシテトラサイクリン塩酸塩、7,8-ジヒドロカワイン、ジピリダモール、5,6-デヒドロカワイン、フィスシオン、ヤンゴニン及びロサルタンは LKT laboratories 製、アセトヘキサミド、エピカテキン、カテキン水和物、ケンフェロール、ジゴキシン、シプロヘプタジン塩酸塩及びロテノンは MP BioMedicals 製、メトカルバモールは Selleck Chemicals 製、S-アデノシルメチオニン塩酸塩、アロエエモジン、エメチン塩酸塩、エモジン、クリソファンール、ジギトキシン、ニケタミド、ベンフォチアミン、マンデロニトリルグルコシド、メトクロプラミド塩酸塩、ラウオルシン塩酸塩、レイン、レセルピン及びレパグリニドは SIGMA-ALDRICH 製、ウィザフェリン A は常磐植物化学研究所製、テラゾシン及びベラトラミンは Toronto Research Chemicals 製、クマリン及びリボフラビンは関東化学製、クルクミン、シメチジン、パントテン酸カルシウム、ヒノキチオール、フェンテルミン、ブルシン二水和物及び

1) 元千葉県衛生研究所

2) 千葉県衛生研究所 (現：千葉県印旛健康福祉センター成田支所)

表1 UPLC/PDAスクリーニング分析で検出可能な医薬品等の成分及び保持時間

成分名	保持時間 (分)	成分名	保持時間 (分)	成分名	保持時間 (分)
レボドパ	0.43	サリチル酸	4.02	プロチゾラム	5.24
アセスルファミカリウム	0.63	クマリン	4.02	β-エストラジオール	5.28
セロトニン	0.76	コリナンチン	4.06	シクロベンチナフィル	5.29
5-ヒドロキシトリプトファン	0.95	p-アミノ安息香酸エチル	4.07	アロエモジン	5.29
リコリン	0.99	ヨヒンビン	4.07	ビペリデン	5.29
L-フェニルアラニン	1.24	フェノバルビタール	4.10	コルチゾン酢酸エステル	5.30
アセトアミノフェン	1.26	バルデナフィル	4.13	ジブカイン	5.33
テオプロミン	1.43	エストリオール	4.19	グリチルリチン酸	5.35
パントテン酸	1.49	バイカリン	4.25	テストステロン	5.38
ノルエフェドリン	1.55	ダイゼイン	4.28	カワイン	5.38
サッカリン	1.75	テトラヒドロバルマチン	4.29	ケトプロフェン	5.39
ヒドロクロロチアジド	1.92	2,4-ジニトロフェノール	4.30	7,8-ジヒドロカワイン	5.41
ニケタミド	2.23	マジンドール	4.32	ナプロキセン	5.41
フェンフォルミン	2.25	ヒドロキシホンデナフィル	4.32	フルオキサセチン	5.41
ガランタミン	2.35	シクロバルビタール	4.33	セルトラリン	5.44
プロカイン	2.36	ババペリン	4.33	レセルピン	5.44
テオフィリン	2.42	コルヒチン	4.36	オキシフェンブタゾン	5.45
エフェドリン	2.48	グリシチン	4.37	レイン	5.49
シメチジン	2.56	ルテオリン	4.39	プソイドバルデナフィル	5.52
プソイドエフェドリン	2.69	クエルセチン	4.39	エチルエストラジオール	5.53
S-アデノシルメチオニン	2.69	デキストロメトラン	4.40	グリクラジド	5.54
トリプタミン	2.74	ノスカピン	4.40	p-ヒドロキシ安息香酸イソブチル	5.55
アミノピリン	2.77	ホンデナフィル	4.42	[6]-ギンゲロール	5.56
メチルエフェドリン	2.78	フェンフルラミン	4.43	クロルプロマジン	5.56
トリプトファン	2.81	ベルベリン	4.47	エストロン	5.57
アブリン	2.82	ブレドニソロン	4.49	メチルテストステロン	5.58
カテキン	2.97	ヒドロコルチゾン	4.52	p-ヒドロキシ安息香酸ブチル	5.59
カフェイン	3.06	p-ヒドロキシ安息香酸エチル	4.53	5,6-デヒドロカワイン	5.60
バルビタール	3.14	コルチゾン	4.54	ヤンゴニン	5.60
ベンジルアルコール	3.16	ベラトラミン	4.59	デヒドロイソアンドロステロン	5.60
スコブラミン	3.17	ニトラゼパム	4.60	脱N-メチルシブトラミン	5.61
D-アミグダリン	3.19	イカリイン	4.60	シブトラミン	5.62
キニーネ	3.20	ジピリダモール	4.66	ブメタニド	5.62
エルゴメトリン	3.22	ピロキシカム	4.68	クロルプロチキセン	5.63
ハルモール	3.22	テトラカイン	4.69	パイオカニンA	5.66
コバラミン	3.30	フロセミド	4.69	ニメスリド	5.71
エピカテキン	3.30	レバウジジオシドA	4.70	ジギトキシン	5.76
フェンテルミン	3.32	ゲニステイン	4.70	スピロノラクトン	5.78
リボフラビン	3.32	アビゲニン	4.70	アリストロキア酸I	5.80
ゲニボシド	3.33	ステピオシド	4.71	ビベリン	5.80
ピオチン	3.33	アモバルビタール	4.73	ニフルミン酸	5.83
マンデロニトリル	3.34	ジゴキシン	4.73	ジェチルスチルベストロール	5.83
ロガニン	3.35	カルバマゼピン	4.75	チモール	5.87
トリメトプリム	3.36	シルデナフィル	4.75	クルクミン	5.87
ベンフォチアミン	3.40	ケンフェロール	4.75	ヒドロコルチゾン吉草酸エステル	5.91
ストリミニョネ	3.41	メトキサレン	4.78	ホモチオデナフィル	5.95
アボモルフィン	3.41	ヒドロキシホモシルデナフィル	4.79	チオデナフィル	5.96
トリアムテレン	3.44	ピサコジル	4.79	カルプロフェン	5.97
オキシテトラサイクリン	3.44	メサコニチン	4.80	フルルビプロフェン	5.98
マグノフロリン	3.45	シタロプラム	4.83	アルテミシン	6.00
リドカイン	3.47	ヒノキチオール	4.84	メステロン	6.01
ミノキシジル	3.48	ベタメタゾン	4.84	ミリスチン	6.04
ダイジン	3.48	ケトコナゾール	4.86	スキシブゾン	6.11
ブルシン	3.49	ロサルタン	4.87	クロロプレタグラフィル	6.12
ベオニフロリン	3.49	デキサメタゾン	4.87	チオアイルデナフィル	6.13
グリシチン	3.52	フルメタゾン	4.88	ジクロフェナクナトリウム	6.14
アスバルテム	3.55	アミノタグラフィル	4.88	アンドロステロン	6.15
アトロピン	3.58	ホモシルデナフィル	4.91	グリベンクラミド	6.16
エメチン	3.61	フェノールフタレイン	4.94	ベタメタゾン吉草酸エステル	6.16
メトクロプラミド	3.61	アコニチン	4.94	インドメタシン	6.17
ルチン	3.64	コルチコステロン	4.95	エモジン	6.17
センノシドB	3.66	バイカレイン	4.97	N-ニトロソフェニフルラミン	6.17
クロルフェニラミン	3.70	α-リボ酸	4.98	イブプロフェン	6.24
イソクエルシトリン	3.70	トリアムシノロンアセトニド	5.01	ハルシノニド	6.26
テラゾシン	3.71	p-ヒドロキシ安息香酸イソプロピル	5.02	グリメビリド	6.32
ゲニステイン	3.77	メチルシルデナフィル	5.02	フェニルブタゾン	6.33
安息香酸	3.82	p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	5.09	アムシノニド	6.36
マンデロニトリルグルコシド	3.82	シプロヘパタジン	5.09	酢酸シプロテロン	6.37
ソルビン酸	3.83	フルオシノロンアセトニド	5.10	ロテノン	6.37
メトカルバモール	3.84	フォルモノネチン	5.12	プロピオン酸クロバタゾール	6.40
アスピリン	3.85	ブレドニソロン酢酸エステル	5.12	酢酸メドロキシプロゲステロン	6.50
センノシドA	3.87	タグラフィル	5.14	メフェナム酸	6.54
クエルシトリン	3.89	ジアゼパム	5.14	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	6.56
ラウオルシン	3.89	ウィザフェリンA	5.14	リモナバンド	6.62
チオキナピベリフィル	3.91	トリアゾラム	5.14	トルフェナミン酸	6.70
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	3.93	オイゲノール	5.15	クリソファノール	6.76
クロザピド	3.93	キサントアントラフィル	5.16	タモキシフェン	6.89
ロシグリダゾン	3.94	ヒドロコルチゾン酢酸エステル	5.17	トリクロサン	6.93
メラトニン	3.96	アセトヘキサミド	5.17	フィスシオン	7.09
エテンザミド	3.98	トルブタミド	5.20	スチルベン	7.12
デヒドロ酢酸	3.99	レバグリニド	5.22	N-オクチルタグラフィル	7.29
ヘスベリジン	4.01	グリビジド	5.23	プロピオン酸テストステロン	7.29

マンデロニトリルは東京化成工業製、ストリキニーネ硝酸塩は鳥居薬品製、トリメトプリムはナカライテスク製、グリシチン、グリシテイン、ゲニスチン、ゲニス테인、ダイジン及びダイゼインは長良サイエンス製、アピゲニン、アブリン、D-アミグダリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、ガラントアミン臭化水素酸塩、[6]-ギンゲロール、クロルプロマジン、ケトコナゾール、ゲニポシド、コバラミン、コルチコステロン、コルヒチン、ジエチルスチルベストロール、2,4-ジニトロフェノール、スチルベン、セルトラリン、デキストロメトトルファン臭化水素酸塩一水和物、トリプタミン、トリプトファン、バイカリン、バイカレイン、ハルモール、ビオチン、5-ヒドロキシトリプトファン、ピペリン、ペオニフロリン、ベルベリン塩酸塩、ベンジルアルコール、マグノフロリン、メサコニチン、メトキサレン、リコリン塩酸塩、ルテオリン、ロガニン及びロシグリダゾンは和光純薬工業製を用いた。

2) 試薬

既報^{5),8)}のとおりである。

3. 標準溶液の調製

既報^{5),8)}のとおりである。

4. 試験溶液の調製

既報^{5),8)}のとおりである。カプセル剤のカプセルは粉碎後、約 10 mg を精密に量り取り、水 1 mL を加え、約 40℃ で 15 分間超音波抽出した後、メタノール 9 mL を加え再度約 40℃ で 15 分間超音波抽出した。静置後、0.2 μm のメンブランフィルターでろ過したものを試験溶液とした。

5. 装置

既報^{5),8)}のとおりである。

6. 測定条件

1) HPLC/PDA 測定条件

既報⁶⁾のとおりである。

2) UPLC/PDA 測定条件

既報⁸⁾のとおりである。

3) LC/MS 測定条件

既報⁶⁾のとおりである。

4) 薄層クロマトグラフィー (TLC) 測定条件

既報⁵⁾のとおりである。

結果及び考察

1. スクリーニング分析法と検査項目数の推移

平成 23 年 12 月以前は HPLC/PDA によるスクリーニング分析法で試験検査を行い、平成 24 年 1 月以降は UPLC/PDA によるスクリーニング分析法で試験検査を行った。

検査項目数は、平成 23 年 12 月以前は 93 成分で、平成 24 年 1 月以降は 156 成分であった。その後、「健康食品」の安全性・有効性情報 被害関連情報⁹⁾等で報告された国内外において健康食品から検出された医薬品成分を中心に検査が可能な項目を追加し、平成 25 年度末では 246 成分が検査可能となった。

2. 試買製品数と違反製品数の推移

平成 17 年度に中国製ダイエット用健康食品を服用したことによる全国的な健康被害が発生した¹⁰⁾。それ以降、当県では無承認無許可医薬品取締事業を強化し、平成 19 年度以降の試験製品数は約 100 製品となっている⁷⁾。表 2 に違反製品数の推移を示した。違反製品数は、平成 21 年度から平成 25 年度の期間で 23 件であった。

3. 「いわゆる健康食品」から検出された医薬品成分について

1) 強壯を標榜・暗示した製品から検出された成分

日本国内では、平成 15 年度以降強壯を標榜・暗示する健康食品から勃起不全 (ED) 治療薬及びその構造類似体が検出されるようになってきている。平成 22 年度までは新たな ED 治療薬の構造類似体が報告されていたが、平成 23 年度以降は報告されていない。当県においても、平成 21 年度に日本国内で初めてメチソシルデナフィルを検出¹¹⁾して以降、新たな ED 治療薬の構造類似体は検出していない。しかしながら、海外では新たな ED 治療薬の構造類似体が報告されており¹²⁾⁻¹⁵⁾、国内で購入可能な強壯を標榜・暗示する製品からは、既知の ED 治療薬及びその構造類似体の検出が続いている。平成 21 年度から平成 25 年度にかけて当県で試験を実施した製品からは 10 成分が検出された。その他、検出された医薬品成分は、滋養強壯効果のある生薬であるインヨウカク、日本薬局方第 7 改正まで下剤として収載されていたフェノールフタレインである (表 3)。この中で、平

表 2 「いわゆる健康食品」の試買製品数及び違反製品数の推移

	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度
試買製品数	103 ¹⁾ (3)	100	100	99	100
違反製品数	9 ¹⁾ (3)	2	1	4	7

違法ドラッグ対策事業の試買製品から、医薬品成分が検出された製品のみ () 内に数値を計上した。

1) () 内の数を含んだものである。

表3 「いわゆる健康食品」から検出された医薬品成分について

検出された医薬品成分	製品の標榜	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度
シルデナフィル	強壯	3		1	1	3
	痩身					1
ヒドロキシホモシルデナフィル	強壯	1				
メチソシルデナフィル	強壯	1 (1) ¹⁾			1	
タダラフィル	強壯	4 ²⁾				
アミノタダラフィル	強壯	1				
ヒドロキシホンデナフィル	強壯	1 (1)	1			
チオアイルデナフィル	強壯	1 (1)			1	
チオキナピペリフィル	強壯	1 (1)				
ムタプロデナフィル	強壯		1			
インヨウカク	強壯				1	
プソイドバルデナフィル	強壯				1	
フェノールフタレイン	強壯				1	
シブトラミン	痩身					1
脱N-メチルシブトラミン	痩身					3
検出成分数		8	2	1	6	3

1) ()内の数値は、違法ドラッグ対策事業の試買製品から、医薬品成分が検出されたものである。

2) 4件中の2件はカプセル剤のカプセルより検出されたものである。

成 21年度にカプセル剤のカプセルからタダラフィルを検出した事例及び強壯を標榜・暗示した製品からフェノールフタレインを検出した事例は検査を実施して初めて遭遇した事例であった。カプセル剤のカプセルからタダラフィルを検出した事例は厚生労働省が実施した平成20年度無承認無許可医薬品等買上調査においても報告¹⁶⁾されており、一時期に流行傾向にあったが、近年はカプセル剤のカプセルから医薬品成分を検出する事例は見られなくなっている。また、フェノールフタレインは痩身を標榜・暗示する製品から検出されることが多いが、強壯を標榜・暗示した製品からの検出は珍しい事例であった。2) 痩身を標榜・暗示した製品から検出された成分中枢性食欲抑制薬であるシブトラミン、その誘導体である脱N-メチルシブトラミン及びシルデナフィルが検出された(表3)。痩身を標榜・暗示した製品から医薬品成分を検出した事例は、当県の検査においては、平成19年度以来のことであった⁷⁾。また、シルデナフィルは、強壯を標榜・暗示する製品から検出されることが多いが、痩身を標榜・暗示した製品からの検出は珍しい事例であった。シルデナフィルについては、Mitschkeらが体重減少につながる可能性を示唆している¹⁷⁾ことから、強壯作用を目的として加えられたのではなく、痩身作用を目的として加えられた可能性が考えられる。

まとめ

日本国内においては、平成15年度に強壯を標榜・暗示する健康食品からED治療薬及びその類似体が

検出されて以降、現在においても「いわゆる健康食品」から医薬品成分を検出する事例が報告され続けている。実効ある試験とするためには、カプセル剤のカプセルからタダラフィルを検出した事例があることから、カプセル剤の内容物だけでなくカプセルも試験するなど部位にとらわれず試験を行うことが重要である。また、強壯を標榜・暗示した製品からフェノールフタレインを検出した事例及び痩身を標榜・暗示した製品からシルデナフィルを検出した事例があることから、「いわゆる健康食品」の使用目的にとらわれない試験を行うことも重要である。そして、検査が可能な成分数を増やすことも危機管理の上で重要である。今後も既存の試験法で検査が可能な成分数を増やすなどして、「いわゆる健康食品」の検査体制を充実させていく予定である。

文献

- 1) 健康被害情報・無承認無許可医薬品情報，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 (<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet.html>)
- 2) 守安 貴子，岸本 清子，中嶋 順一，重岡 捨身，蓑輪 佳子，上村 尚，他：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，東京都健康安全研究センター研究年報，54，69-73 (2003)
- 3) 長谷川 貴志，石井 俊靖，宮本 文夫，伊藤 浩三：健康被害を起こした中国製ダイエット用健康食品から検出された医薬品成分について，千葉県衛生研究所研究報告，29，37-40 (2005)

- 4) 伊達 英代, 寺内 正裕, 杉村 光永, 豊田 安基, 江, 松尾 健: 健康食品中に含まれる経口血糖降下薬の系統的分析法, 薬学雑誌, 129, 163-172 (2009)
- 5) 西條 雅明, 石井 俊靖, 長谷川 貴志, 高橋 市長, 永田 知子: 「いわゆる健康食品」中の医薬品成分分析について, 千葉県衛生研究所年報, 55, 74-78 (2006)
- 6) 西條 雅明, 石井 俊靖, 長谷川 貴志, 高橋 市長, 永田 知子: 「いわゆる健康食品」中の医薬品成分分析について (第2報), 千葉県衛生研究所年報, 56, 55-59 (2007)
- 7) 西條 雅明, 石井 俊靖, 長谷川 貴志, 高橋 市長, 永田 知子: 「いわゆる健康食品」から検出された医薬品成分について, 千葉県衛生研究所年報, 57, 44-47 (2008)
- 8) 吹譯 友秀, 長谷川 貴志, 芦澤 英一, 小倉 誠, 高橋 和長, 西條 雅明, 他: UPLC/PDA によるいわゆる健康食品中の医薬品成分スクリーニング分析法について, 千葉県衛生研究所年報, 59, 79-83 (2010)
- 9) 独立行政法人 国立健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 被害関連情報 (<https://hfnet.nih.go.jp/contents/index1.html>)
- 10) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課報道発表資料: マジンドール等を含有する無承認無許可医薬品によると疑われる健康被害について (2005年5月24日) (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/05/h0524-3.html>)
- 11) 高橋 市長, 長谷川 貴志, 西條 雅明, 永田知子, 若菜 大悟, 合田 幸広: いわゆる健康食品中から検出されたシルデナフィル構造類似体について, 千葉県衛生研究所年報, 58, 55-60 (2009)
- 12) Vaysse, J., Gilard, S., Balayssac, S., Zedde, C., Martino, R., Malet-Martino, M.: Identification of a novel sildenafil analogue in an adulterated herbal supplement., *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 59, 58-66 (2012)
- 13) Lee, E., Kim, J., Lee, J., Ham, K., Cho, S., Hwang, I., Han, S., Chae, K., Kim, J.: Identification of a new tadarafil analogue found in a dietary supplement., *Food Additives & Contaminants*, 30, 621-626 (2013)
- 14) Alp, M., Coşkun, M., Göker, H., Isolation of identification of a new sildenafil analogue adulterated in energy drink: Propoxyphenyl sildenafil. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 72, 155-158 (2013)
- 15) Zhang, G., Yu, Y., Wu, X., Li, J.: Separation and structural elucidation of a new tadalafil analogue Diethylaminopretadarafil included as an adulterant in a dietary supplement., *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 94, 5210-214 (2014)
- 16) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課報道発表資料: 平成20年度無承認無許可医薬品等買上調査の結果について (2009年8月20日) (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/08/h0820-2.html>)
- 17) Mitschke, M., Hoffmann, L., Gnad, T., Scholz, D., Kruthoff, K., Mayer, P., et al.: Increased cGMP promotes healthy expansion and browning of white adipose tissue., *The FASEB Journal*, 27, 1621-1630 (2013)