

「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 16 年度から平成 20 年度)

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 Sexual Enhancement

(from Apr. 2004 to Mar. 2009)

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を平成 18 年度に構築し、現在 93 成分検査可能となった。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ることで分析を行っている。過去 5 年間の検査結果について報告する。

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: Weight Reduction: Sexual Enhancement: 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)}。

千葉県では、これらの健康食品による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基づき、試買検査を行っている。

平成 17 年度以前は国の通知に基づき各成分ごとに試験検査を行っていたが、検査項目数及び検体数の増加に対応するために、平成 18 年度に一斉分析法を構築した⁵⁾。その後分析可能な成分を増やし、平成 20 年度末現在では、93 成分が一斉分析可能となった。

今回はこれらの状況を踏まえ、平成 16 年度から平成 20 年度に千葉県で「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 16 年度から平成 20 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。

2. 試薬及び試液

1) 標準品: チオアイルデナフィルは標準品が市販されていないため、当該強壮成分が検出された製品から精製し、それを標準品として用いた。その他の標準品については既報⁶⁾のとおり。

2) 標準溶液の調製

既報⁵⁾のとおり

3) その他の試薬

既報⁵⁾のとおり

3. 装置

既報⁵⁾のとおり

4. 測定条件

1) HPLC/PDA 測定条件

既報⁶⁾のとおり

2) LC/MS 測定条件

既報⁶⁾のとおり

3) 薄層クロマトグラフィー (TLC) 測定条件

既報⁵⁾のとおり

5. 試験溶液の調製

既報⁵⁾のとおり

結果及び考察

1. 一斉分析法

1) HPLC/PDA 一斉分析法の構築

平成 17 年度以前は国から示された分析法の通知に基づき、各医薬品成分ごとに試験検査を行っていた。しかし、検査項目及び試験製品数の増加が見込まれたため、平成 18 年度に守安らの方法⁷⁾を基にして HPLC/PDA による一斉分析法を構築した⁶⁾。

2) 検査項目

平成 18 年度には、過去に健康食品中から検出された事例のある消炎鎮痛剤、利尿剤、ホルモン剤、痩身剤、強壮剤、血糖降下剤を中心とした 47 成分が検出可能となった⁵⁾。平成 19 年度には、消炎鎮痛剤、副腎皮質ホルモンを中心に 25 成分の医薬品成分、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 成分を加え 92 成分とし一斉分析法の充実を図った⁶⁾。平成 20 年度は、製品から検出された強壮成分 1 成分を加え 93 成分となった(表 1)。

表 1 一斉分析法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)
テオフィリン	2.76	ブレドニゾン	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	p-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	p-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M-メチルシブトラミン	23.65
プロカイン	5.23	ピロキシカム	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	ピサコジル	16.71	エチニルエストラジオール	24.41
スコボラン	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	スピロラクトン	26.71
安息香酸	7.79	p-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
アスパルテーム	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	p-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
p-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	チオアイルデナフィル	30.92
アミノ安息香酸エチル	10.21	シクロペンチナフィル	20.88	プロピオン酸クロベタゾール	32.03
ヨヒンビン	11.63	ケトプロフェン	21.75	メフェナム酸	32.41
エストジオール	11.80	カワイン	21.91	酢酸シプロテロン	32.43
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	12.72	ナプロキセン	21.93	酢酸メドロキシプロゲステロン	32.96
チオキナピペリフィル	12.77	オキシフェンブタゾン	22.09	N-オクチルノルタダラフィル	37.17
マジンドール	13.49	グリクラジド	22.25	プロピオン酸テストステロン	38.36

3) 検出限界

中枢神経食欲抑制薬であるマジンドールは、測定波長 200～400nm の紫外線(UV)領域において検出感度が低く、かつ薬用量が1日1回0.5mg⁸⁾と少ない医薬品成分である。本法でのマジンドールの検出限界は 100 μg/g であり、1カプセル500mgと仮定した場合、薬用量の1/10量(0.05mg)に相当し十分な感度が得られた。

2 . 試験製品と違反製品の推移(表2)

平成 17 年度に天天素(天天素清脂こう囊)を服用したことによる全国的な健康被害が発生した⁹⁾。これに伴い平成 18 年度以降千葉県では、無承認無許可医薬品取締事業を強化した結果、試験製品数を約 30 製品から約 100 製品へ大幅に増加させた。

違反製品は、年度によって多少の増減はあるものの毎年度検出され、全体の 7-25%で推移した。

表 2 いわゆる健康食品の試験製品と違反製品の推移

	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度
試買製品数 ^{a)}	35	20	80	107 (4)	103 (3)
違反製品数 ^{a)}	3	4	8	27 (4)	7 (3)
違反製品率	8.6%	20.0%	10.0%	25.2%	6.5%

千葉県では平成18年度から違法ドラッグ対策事業を開始した。
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。
a) ()内の数を含んだものである。

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(表3)

1) 強壯を標榜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り、毎年度新たな ED 治療薬構造類似体が報告¹⁰⁾されており、平成 20 年度末までに 24 種類が

報告されている¹¹⁾。このうち千葉県では、平成 17 年度に 4 種類を検出して以降、平成 18 年度にクロロプレタダラフィル¹²⁾、平成 20 年度にシクロペンチナフィル¹³⁾、N-オクチルノルタダラフィル¹³⁾といった新規医薬品成分を含め 15 種類を報告した他、強壯を標榜・暗示した製品から、イカリイン、ヨヒンビン及び局所麻酔薬であるアミノ安息香酸エチルが検出された。

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	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度
シルデナフィル	強壯		2		14 (1)	1
ホモシルデナフィル	強壯		1			
ヒドロキシホモシルデナフィル	強壯			3		
タダラフィル	強壯				2	1 (1)
ホンデナフィル	強壯		1			
バルデナフィル	強壯		1			
アミノタダラフィル	強壯			1		
ブソイドバルデナフィル	強壯			1	1 (1)	
キサントアントラフィル	強壯			2	1	
クロロプレタダラフィル	強壯			1		
チオデナフィル	強壯				1 (1)	
シクロペンチナフィル	強壯				1	2
N-オクチルノルタダラフィル	強壯				1	
チオキナビペリフィル	強壯				1	1 (1)
チオアイルデナフィル	強壯					1
イカリイン	強壯				1	
ヨヒンビン	強壯				1	1 (1)
アミノ安息香酸エチル	強壯			1		
センナ(小葉及び葉軸)	健康茶	3			1	
マジンドール	痩身		1			
シブトラミン	痩身		1	1	1	
フェノールフタレイン	痩身			1		
脱N-メチルシブトラミン	痩身				1	
メラトニン	快眠				2 (2)	
小計	検出成分数	1	6	8	14	6
	のべ検出成分数	3	7	11	29	7

()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) 健康茶・痩身を標榜した製品から検出された成分

センナ(小葉及び葉軸)、中枢性食欲抑制薬であるマジンドールやシブトラミン、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が検出された。

県内における健康被害は、平成17年度にマジンドールとシブトラミンを含有した1製品を服用したことによる健康被害が1件報告されている¹⁴⁾。

3) 快眠を標榜した製品から検出された成分

神経ホルモンであるメラトニンが検出された。

おわりに

近年では、いわゆる健康食品から既存の医薬品成分が検出されただけでなく、医薬品成分をさらに誘導体化した成分¹⁵⁾や、治験薬の成分¹⁶⁾が検出される事例も起こっている。また、健康食品のカプセル基剤中からED治療薬であるタダラフィルが検出された事例¹⁷⁾も報告されている。さらに、同一の健康食品からED治療薬であるシルデナフィルと血糖降下薬であるグリベンクラミドが検出され、健康被害が生じた事例¹⁸⁾も報告されている。今後新規医薬品成分を含め検出可能な成分の増加を図るため試料溶液の調製方法の改良やHPLC/PDAとは原理の異なる機器の導入を検討し更なる一斉分析法の充実をはかり、各種製品に対応する必要がある。

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、東京健安研七周年報、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) 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
- 6) 西條雅明、石井俊靖、長谷川貴志、高橋市長、永田知子(2007): 「いわゆる健康食品」中の医薬品成分分析について(第2報)、千葉衛研年報、56、55-59
- 7) 守安貴子、蓑輪佳子、岸本清子、重岡捨身、門井秀郎、安田一郎(2005): ダイエット健康食品中に含有される医薬品の検索法と健康被害を起こした「天天素清脂こう囊」

への適用、東京健安研七年報、56、81-86

8) 財団法人日本医薬情報センター(JAPIC)、医療薬 日本医薬品集(第28版) 2212 - 2213、東京、じほう、2005

9) 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

10) 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

11) <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623-2.html>

12) 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

13) 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. 2009 Feb; 57(2): 185-189

14) 長谷川貴志、石井俊靖、宮本文夫、伊藤浩三(2005): 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、千葉衛研年報、29、37-40

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.

Pham. Bull. 2008 Feb; 56(2): 227-230

17) 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

18) 大村厚子、宮澤法政、長浜善行、野坂富雄、生嶋昌子、只木晋一(2008): 強壯を目的とした健康食品における医薬品成分の検出事例、埼玉県衛生研究所報、42、108-110