

「いわゆる健康食品」に含まれる 勃起不全治療効果を示す医薬品成分の分析

武田章弘* 浅田安紀子* 田上貴臣* 土井崇広*
 梶月由香* 梶村計志* 沢辺善之*

強壮効果を標榜する健康食品について、勃起不全治療効果を示す医薬品成分が添加されていないか監視することを目的として試買調査を実施した。その結果、試買した9検体のうち6検体から医薬品成分または医薬品成分の類似体が検出された。

キーワード：健康食品、医薬品成分、勃起不全治療薬

Key words: health food, medicinal ingredients, drugs for treating erectile dysfunction

人々の健康に対する意識や関心の高まりを背景にインターネットの普及による入手の手軽さ等から、健康食品は我が国において大きな市場を形成している。しかし、一部の健康食品には効果の増強を目的に医薬品として用いられる成分が違法に添加されている場合^{1,2)}があり、それらを服用したことによる健康被害が報告されている³⁻⁵⁾。

大阪府では、違法な健康食品による健康被害の未然防止および拡大防止のため、インターネット等で販売されている製品を対象とし、試買調査を行っている。本稿では、平成23年度に行われた、大阪府における試買調査の結果について報告する。

調査方法

1) 検体

インターネット上で販売されている9品目を購入し、検体とした。

2) 標準品および試薬

クエン酸シルデナフィル、タダラフィル、キサントアントラフィル、バルデナフィル、ホンデナフィルは

国立医薬品食品衛生研究所から、ホモシルデナフィルは東京都健康安全研究センターから、メチソシルデナフィルは千葉県衛生研究所から提供を受けた。ホモチオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシチオホモシルデナフィルはTLC pharmacem製、チオデナフィルはSanta Cruz Biotechnology製、アミノタダラフィルはToronto Research Chemicals製を使用した。また、アミノタダラフィル、ヒドロキシホモシルデナフィルは平成22、23年度の試買調査で当該成分が検出された製品を、プソイドバルデナフィルは平成18年度の試買調査で当該成分が検出された製品を陽性対照として用いた。トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、ヨヒンビン塩酸塩を含む、その他試薬類はすべて市販品を用いた。

3) 装置

医薬品成分または医薬品成分の類似体の分析には、以下のシステムを使用した。

システム1

高速液体クロマトグラフ（HPLC）； Prominence（島津製作所）

フォトダイオードアレイ紫外可視検出器（PDA）；
 SPD-M10AVP（島津製作所）

システム2

高速液体クロマトグラフ（HPLC）； LC-10
 CLASS-VP システム（島津製作所）

フォトダイオードアレイ紫外可視検出器（PDA）；
 SPD-M20A（島津製作所）

*大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部 薬事指導課

Determination of Medicinal Ingredients for Treating Erectile Dysfunction
 in Health Food.

by Akihiro TAKEDA, Akiko ASADA, Takaomi TAGAMI, Takahiro DOI,
 Yuka SATSUKI, Keiji KAJIMURA and Yoshiyuki SAWABE

システム 3

高速液体クロマトグラフ (HPLC) ; Alliance HPLC システム (Waters)

フォトダイオードアレイ紫外可視検出器 (PDA) ; 2998 フォトダイオードアレイ検出器 (Waters)

システム 4

高速液体クロマトグラフ (HPLC) ; Prominence UFLC (島津製作所)

フォトダイオードアレイ紫外可視検出器 (PDA) ; SPD-M10AVP (島津製作所)

質量分析計 (MS) ; LCMS2020 (島津製作所)

4) 試料溶液の調製

試料溶液は下記の通り試料原液を調製後、適宜メタノールで希釈して調製した。

調整法(1) : 硬カプセル剤は内容物全量またはその一部を、錠剤は 1 個またはすりつぶした後、その一部をポリチューブにとり、70%メタノール 10 mL を加え、15 分間超音波抽出を行った。その後、0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過し、試料原液とした⁶⁾。

調整法(2) : 硬カプセル剤は内容物の一部を、錠剤はすりつぶした後、その一部をポリチューブにとり、1% ギ酸溶液/アセトニトリル混液 (1 : 4) 10 mL を加え、5 分間超音波抽出を行った。次いで、遠心分離を行い、上澄液 1 mL をとり、アセトニトリル/5 mmol/L ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH3.5) 混液 (1 : 3) 1 mL を加え、0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過し、試料原液とした^{7,8)}。

5) 標準溶液・陽性対照溶液の調製

各標準原液および陽性対照原液は下記の通り標準原液および陽性対照原液を調製後、適宜メタノールで希釈して使用した。

[医薬品成分 : シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、ヨヒンビン塩酸塩および医薬品類似成分 : キサントアントラフィル、ホンデナフィル、ホモチオデナフィル、チオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシチオホモシルデナフィル、アミノタダラフィル標準原液の調製]

各医薬品成分および、その化学構造の一部を変化させた類似体 (以下、類似体と記載する) について

100-1000 μ g/mL となるように、メタノールを加えて溶解し、標準原液とした。

[ヒドロキシホモシルデナフィル、アミノタダラフィル陽性対照原液の調製]

ヒドロキシホモシルデナフィル、アミノタダラフィル陽性対照「夢」(平成 22 年度試買品目) もしくは今年度ヒドロキシホモシルデナフィル、アミノタダラフィルが検出された検体「真珠」のカプセル内容物全量もしくは約 10mg をとり、70%メタノール 10 mL を加え、15 分間超音波抽出を行った。その後、0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過し、陽性対照原液とした。

[プソイドバルデナフィル陽性対照原液の調製]

プソイドバルデナフィル陽性対照「性春源」(平成 18 年度試買品目) 約 10 mg をとり、メタノール 10 mL を加え、15 分間超音波抽出を行った。その後、0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過し、陽性対照原液とした。

[ホモシルデナフィル標準原液の調製]

東京都より提供を受けたホモシルデナフィル標準原液 (75.5 μ g/mL) を使用した。

[メチソシルデナフィル標準原液の調製]

千葉県より提供を受けたメチソシルデナフィル 100 μ g にメタノールを 1 mL 加えて溶解し、標準原液とした。

6) 測定条件

測定条件は以下の方法を用いた。また、グラジエント条件、アイソクラティック条件、注入量、流量、質量範囲は適宜変更した。

HPLC-PDA 測定条件(1) : 移動相 A ; 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)、移動相 B ; 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)、カラム ; L-column ODS (化学物質評価研究機構、150 mm $\times$ 4.6 mm、5 μ m)、カラム温度 ; 40 $^{\circ}$ C、検出波長 ; 200- 400 nm、流量 ; 1.0 mL/min、グラジエント条件 ; 0 分 (A/B : 90/10) $\rightarrow$ 25 分 (A/B : 55/45) $\rightarrow$ 44 分-49 分 (A/B : 10/90) $\rightarrow$ 50-70 分 (A/B : 90/10)、注入量 ; 20 μ L⁶⁾

HPLC-PDA 測定条件(2) : 移動相 A ; アセトニトリル / 5 mmol/L ギ酸アンモニウム (pH 3.5) 混液 (1 : 3)、移動相 B ; アセトニトリル、カラム ; L-column ODS (150

mm×4.6 mm、5 μm)、カラム温度；40 °C、検出波長；200- 400 nm、流量；1.0 mL/min、グラジエント条件；0-3 分 (A/B：100/0) →13-20 分 (A/B：70/30) →30 分 (A/B：50/50) →31-50 分 (A/B：100/0)、注入量；20 μL⁷⁾

HPLC-PDA 測定条件(3)：移動相 A；10 mmol/L 重炭酸アンモニウム溶液 (pH 10.0)、移動相 B；アセトニトリル、カラム；L-column ODS (150 mm×4.6 mm、5 μm)、カラム温度；40 °C、検出波長；200- 400 nm、流量；1.0 mL/min、アイソクラティック条件；A/B：50/50、注入量；20 μL⁹⁾

HPLC-MS 測定条件(1)：移動相 A；アセトニトリル/5 mmol/L ギ酸アンモニウム (pH 3.5) 混液 (1：3)、移動相 B；アセトニトリル、カラム；Ascentis express C18 (SUPELCO、75 mm×2.1 mm、2.7 μm) 又は Inertsil ODS-4 (GL Science、100 mm×2.1 mm、3 μm)、カラム温度；40 °C、流量；0.2 mL/min、グラジエント条件；0-3 分 (A/B：100/0) →13-20 分 (A/B：70/30) →30 分 (A/B：50/50) →31-50 分 (A/B：100/0)、注入量；1 μL、イオン化法；ESI/ positive, scan モード (m/z ：50-800)、乾燥ガス流量；600 L/h、検出器電圧；1.5 kV、DL 温度；250 °C、DL 電圧；0 V、インターフェイス電圧；4.5 kV、ネブライザーガス流量；90 L/h^{7,8)}

HPLC-MS 測定条件(2)：移動相 A；10 mmol/L 重炭酸アンモニウム溶液 (pH 10.0)、移動相 B；アセトニトリル、カラム；Ascentis express C18 (75 mm×2.1 mm、2.7 μm) 又は Inertsil ODS-4 (100 mm×2.1 mm、3 μm)、カラム温度；40 °C、流量；0.3 mL/min、アイソクラティック条件；A/B：60/40、注入量；1 μL、イオン化法；ESI/ positive, scan モード (m/z ：50-800)、乾燥ガス流量；600 L/h、検出器電圧；1.5 kV、DL 温度；250 °C、DL 電圧；0 V、インターフェイス電圧；4.5 kV、ネブライザーガス流量；90 L/h⁹⁾

結果

1) スクリーニングによる医薬品成分の探索

平成 23 年度の試買調査においては、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、ヨヒンビン塩酸塩、キサントアントラフィル、ホンデナフィルを測定対象成分とした。以上の医薬品成分および類似体を対象として、9 検体についてスクリーニングを行った。試料溶

液は 4) 試料溶液の調製の 1.により調製し、測定は 6) 測定条件の 1.および 2. (2) による HPLC-PDA または HPLC-MS を用いて行った。その結果、9 製品中 2 製品についてはシルデナフィルの含有が疑われた。また、上記以外のうち 4 製品については、1 種類以上の類似体の含有が疑われた。

2) 医薬品成分の確認と含量の推定

医薬品成分および類似体の含有が疑われた 6 製品について、HPLC-MS により確認を行った。その結果、標準品または陽性対照と保持時間およびマススペクトルが一致し、医薬品成分または類似体の含有が確認された (表 1)。検出された成分のうち、シルデナフィルを除いた 9 種類は、医薬品成分の構造の一部を変化させた類似体であった。

さらに HPLC-PDA または HPLC-MS により各検体の 1 錠または 1 カプセルの含量の推定を行った。結果を表 1 に示す。

考察

今回の試買調査において、2 製品の健康食品からは 1 錠あたり 96mg、153mg のシルデナフィルが検出された。これは医薬品として服用されるシルデナフィルの 1 回服用量である 25～50mg を大幅に超えている。そのため、医薬品として承認されている製剤を服用する場合に比べ、強い作用を示すことが考えられ、当該健康食品を服用することによる健康被害が懸念された¹⁰⁾。

また、残りの 4 製品の健康食品から、医薬品として承認された成分の化学構造の一部を変えた類似体が 9 種類検出された。これらは医薬品として承認を受けておらず、安全性が全く考慮されていないため、服用により予期せぬ副作用が生じることが危惧された。

本稿に示すように、健康食品の中には医薬品成分やその類似体を含有するものがあり、それらによる健康被害が懸念されるところである。これらの成分が違法に添加された健康食品を服用することによる健康被害を未然に防止する為に、今後も試買調査を続けていくことは重要であると考えます。

近年、健康食品からは既存の医薬品成分のみならず、摘発を逃れるために、その化学構造の一部を変化させ

表1 試料溶液の調製方法、測定条件と定量結果

検体名	検出された成分	試料溶液 の調製法 ^{*1}	検出器	測定 条件 ^{*2}	測定波長 (nm) /測定イオン (m/z)	確認/定量 ^{*3}	含量 ^{*4}
ラッキー ボーイ	シルデナフィル	1	PDA	1	290	定量	96
		2	MS	1	-	確認	
男性 DNA(II) カプセル	シルデナフィル	1	PDA	1	290	定量	153
		2	MS	1	-	確認	
亀王糖減	プソイドバルデナ フィル	1	PDA	1	254	定量	2
		2	MS	1	-	確認	
真珠	アミノタダラフィル	1	PDA	1	270	確認	10
		2	MS	1	391	定量	
	ヒドロキシホモ シルデナフィル	1	PDA	1	270	確認	68
		2	MS	1	505	定量	
キンタン ウイリー 【飲用タイプ】	ホモチオデナフィル	1	PDA	3	290	定量	53
		2	MS	2	-	確認	
	チオデナフィル	2	PDA	3	349	定量	3
		2	MS	1	-	確認	
	ホモシルデナフィル	2	PDA	3	290	定量	1
		2	MS	1	-	確認	
マックス エナジー 男性用 (MEM)	チオデナフィル	2	PDA	3	290	定量	5
		2	MS	2	-	確認	
	チオアイルデナフィル	2	PDA	3	290	定量	10
		2	MS	1	-	確認	
	ヒドロキシチオホモ シルデナフィル	2	PDA	2	290	定量	13
		2	MS	1	-	確認	
	アミノタダラフィル	2	PDA	3	290	定量	10
		2	MS	1	-	確認	
	メチソシルデナフィル	2	PDA	3	290	定量	53
		2	MS	2	-	確認	

*1 調査方法、4)試料溶液の調製

*2 調査方法、6)測定条件

*3 「確認」は含有の疑われる成分の同定を行った。「定量」は含有が認められた成分の含量の推定値(mg)を求めた。

*4 含量は1錠または1カプセルあたりの推定値(mg)

た類似体が多数検出されている。そのため、健康食品に配合された医薬品成分やその類似体を見逃さず、迅速かつ適切に対応する事が必要である。そのために、医薬品成分の検出事例を収集し、陽性対照や標準品を可能な限り保有し、その分析条件を検討するなど、多数の医薬品成分を検出可能とする体制を構築する必要があると考える。また、情報の共有や陽性対照の共有などについて地方自治体間の連携も重要であると考え

る。

以上により、大阪府の健康食品中の医薬品成分および類似体に対する検査体制を強化し、健康食品による府民の健康被害を未然に防止する事を目指す。

謝辞

本調査にあたり、標準品を提供して頂き、有益な助言をいただいた、国立医薬品食品衛生研究所 合田幸広生薬部長、東京都健康安全研究センター医薬品研究科の皆様、千葉県衛生研究所 長谷川貴志研究員、高橋市長研究員、神奈川県衛生研究所 熊坂謙一主任研究員に深謝いたします。

文献

- 1) 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: 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** (10), 765-769(2001)
- 2) 熊坂謙一, 小島尚, 土井佳代, 佐藤修二: 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** (12), 1049-1054(2003)
- 3) 守安貴子, 岸本清子, 中嶋順一, 重岡捨身, 箕輪佳子, 上村尚, 安田一郎: 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年報, **54**, 69-73 (2003)
- 4) 神村英利, 吉田都, 富永博之, 宮崎悟, 藤岡稔大, 佐々木悠, 加留部善晴: 中国産健康食品「圣首牌莽芪胶囊 (Qiao Qi Jiao Nang)」とグリメピリドの併用による低血糖, 医療薬学, **32**(5), 407-413 (2006)

- 5) 安田一郎: 健康食品に含まれる医薬品類似成分, 食品衛生学雑誌, **51**(6), 402-407 (2010)
- 6) 西條雅明, 石井俊靖, 長谷川貴志, 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)
- 7) 最所和宏, 若菜大悟, 花尻 (木倉) 璃理, 合田幸広: 平成 21 年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について—強壮用健康食品—, 第 47 回全国衛生化学技術協議会年会講演集, 298-299 (2010)
- 8) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知薬食監麻発0825002号「シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィルの迅速分析法について」, 2005年8月25日
- 9) 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)
- 10) ファイザー株式会社: 医薬品インタビューフォーム バイアグラ錠, 2010年11月 (改訂第11版)