

健康食品に含有される医薬品成分の分析

守安 貴子, 蓑輪 佳子, 岸本 清子, 坂本 美穂, 門井 秀郎, 中嶋 順一, 濱野 朋子, 中江 大

Determination of Pharmaceutical Adulterants in Health Foods

Takako MORIYASU, Keiko MINOWA, Kiyoko KISHIMOTO, Miho SAKAMOTO,
Hideo KADOI, Jun'ichi NAKAJIMA, Tomoko HAMANO and Dai NAKAE

健康食品に含有される医薬品成分の分析

守安 貴子^a, 蓑輪 佳子^b, 岸本 清子^b, 坂本 美穂^b, 門井 秀郎^b, 中嶋 順一^b, 濱野 朋子^b, 中江 大^a

健康食品には、効果を高めるため違法に医薬品成分を含有する例が後を絶たない。平成14年の中国製ダイエット健康食品事件のように、過去には重篤な健康被害を生じている。含有される医薬品成分は、医薬品そのものの他、一部構造を変化させた化合物、医薬品として開発された経緯を持つ化合物が用いられる他、カプセル剤皮に成分を含有させる等、検出を免れる手法は複雑化している。健康食品に含有される医薬品成分を探索するには、まず、既知の化合物を迅速に確定することが重要である。既知化合物の検出には、LC/PDAやLC/MS/MSを中心とした一斉分析、PDAスペクトル及びMSフラグメントライブラリーの構築と活用、TLCやGC/MSを含めた複数分析法が組み合わせて用いられている。これら種々の分析法について紹介するとともに、新規未知成分の同定についてED治療薬類似成分の構造解析を中心に概説する。

キーワード：健康食品、医薬品、健康被害、強壮、ダイエット、ED治療薬成分、一斉分析、LC/MS、GC/MS、LC/PDA

はじめに

高齢化社会や生活様式の多様化にともない、健康食品は広く利用され、販売されている製品も多種多様である。インターネットが普及した昨今では、健康食品の販売や購入が手軽になっているが、製品の品質は様々である。中には効果を高め、商品価値を上げるために、医薬品成分を含有する製品があり、重篤な健康被害を生じた事例も多い。医薬品成分を含有する健康食品は、薬事法上、無承認無許可医薬品に該当し、行政上の指導対象となる。国立医薬品食品衛生研究所や各地方衛生研究所等の行政検査機関では、健康食品について検査を実施し、無承認無許可医薬品の発見及び市場からの排除のための科学的根拠を担保している。

本稿では、医薬品成分を含有する健康食品の検出状況について解説し、医薬品検査の分析法及び検出成分の同定法について紹介する。

健康食品と健康被害

1. 健康食品とは

健康食品については法律上の定義はなく、厚生労働省によれば「広く健康の保持増進に資する食品として販売・利用されるもの全般を指す」とされる¹⁾。健康食品は図1に示すように食品の中に位置づけられ、保健機能食品と「いわゆる健康食品」に大別される。保健機能食品は、さらに特定保健用食品と栄養機能食品に分類され、特定保健用食品には条件付き、規格基準型、疾病リスク低減表示等がある。これまでに報告されている健康食品による健康被害は、医薬品成分の含有によるものが主で、後に紹介するように重篤な事例が多い。これらは、審査や承認の不要な栄養機

能食品による事例も一部あるが、そのほとんどは「いわゆる健康食品」に分類されるものである。

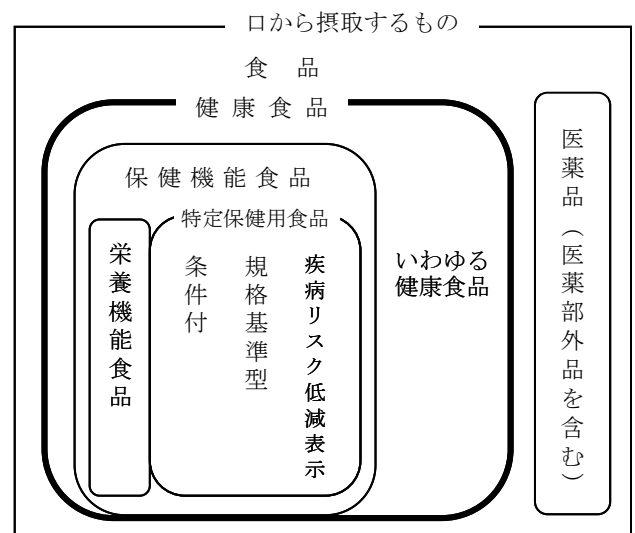


図1. 健康食品の位置づけ

2. 健康被害事例

1) 中国製ダイエット健康食品(平成14年)

中国製ダイエット健康食品、「御芝堂減肥胶囊」、「せん之素胶囊」、「茶素減肥」等による健康被害が発生した。被害は全国に及び死亡者3名、総患者数600名（平成15年5月当時）を超える大きな事件となった。これらの製品の多くには、N-ニトロソフェンフルラミン、フェンフルラミン、甲状腺末等の医薬品成分が含有され²⁾、肝臓障害や甲状腺機能障害等の重篤な被害が出た。N-ニトロソフェンフル

^a 東京都健康安全研究センター医薬品部
169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

^b 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科
169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

ミンは、図2に示すように医薬品であるフェンフルラミンの構造を少し変えた化合物である。また、この事件で初めて明らかとなった化合物であり、有害性、薬効、化学的な性状等、当時は不明であった。その後の動物実験で肝障害を起こすことが明らかとなった³⁾。未知の新規医薬品成分が健康食品に含有された事例としては初めてであり、その後の分析手法を大きく変えるきっかけとなった。

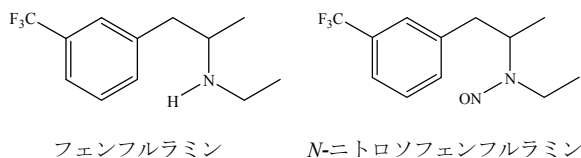


図2. フェンフルラミン及び
N-ニトロソフェンフルラミンの構造

2) 天天素清脂胶囊 (平成17年)

インターネットで購入した中国製ダイエット健康食品「天天素清脂胶囊 (天天素)」を服用していた東京都内在住の10代の女性が死亡するという事件が発生した⁴⁾。さらに全国各地で「天天素」の服用による健康被害の事例が相次ぎ、大きな問題となった。

「天天素」を分析した結果、日本では未承認のシブトラミン、向精神薬のマジンドール、現在は医薬品として使用されていないフェノールフタレイン、生薬のダイオウ (一部の製品) が検出された。マジンドールとシブトラミンはどちらも食欲抑制作用があり、フェノールフタレインとダイオウは瀉下作用がある。このように、同じ薬効を示すものが複数含有されていたことにより、作用が増強され、健康被害につながったものと推測される。

3) グリベンクラミドによる健康被害疑い (平成15, 17, 20, 21年)

糖尿病治療薬であるグリベンクラミドを含有する健康食品によって低血糖を起こしたと疑われる健康被害が、散発している⁵⁾。

平成15及び17年の事例では糖尿病に良いとして販売されていた健康食品に含有されていたが、平成21及び22年の事例では、強壮系健康食品として販売されていた製品に、グリベンクラミドと同時にシルデナフィルが検出された。あくまでも健康被害疑いの事例ではあるが、健康な人が糖尿病薬を摂取したり、あるいは糖尿病治療薬を使用している人がそれと知らずに健康食品からさらに糖尿病治療薬を摂取したりすると、低血糖が起こる危険性は十分高く命に関わる危険がある。

健康食品と医薬品成分

1. 東京都の取り組み

東京都では平成8年より、行政部門と検査部門 (健康安全研究センター) からなる健康食品対策推進連絡会を設立し、健康食品による健康被害対策を実施している。この中

で、年間160検体の健康食品を行政部門が購入し、各法令担当者が薬事法、食品衛生法、健康増進法、景品表示法、JAS法、特定商取引法等の6法令に基づいて表示が適正であるか調査を実施している。内容成分については、薬事法違反を中心に約100検体の成分検査を当センターで実施している。

調査対象とする製品は、その年に流行している製品群や問題とされている製品群を選び調査の対象としているが、健康被害事例の多いダイエット系と医薬品成分含有違反の多い強壮系の製品は毎年、検査製品数の2~3割を占める。

試買調査の他には都民から健康被害の疑いで持ち込まれた製品や警察からの依頼等を受けた事故・苦情製品についても医薬品成分検査を行っている。これらから医薬品成分を検出する割合は高く、表1に示すように過去5年間の平均で約7割を示している。

表1. 事故・苦情製品の医薬品成分検出状況 (東京都)

年度	製品数	医薬品成分 検出数
17年	68	54
18年	26	13
19年	5	4
20年	20	20
21年	6	3
22年	4	0
平均	21.5	15.7 (73.0%)

2. 含有される医薬品成分

過去に東京都で医薬品成分を検出した製品を使用目的別に表2に示した。ダイエット系と強壮系の健康食品から検出されることが多く、その他には、糖尿病に良いとされる製品から糖尿病薬を、リウマチの改善を目的とした製品から副腎皮質ホルモンを検出した事例があった。

検出例の多い、ダイエット系健康食品と強壮系健康食品について詳述する。

1) ダイエット系健康食品に含有される医薬品成分

体重を減少させる目的で使用される医薬品の作用と代表的な医薬品成分を表3に示した。

このうち検出例の多い医薬品成分は、食欲抑制剤成分のフェンフルラミン、シブトラミン、マジンドールである。フェンフルラミンは他薬との併用により心臓弁膜症を発症すると言われており^{6,7)}、米国では平成9年に使用中止となっている。シブトラミン (製品名メリディア) は副作用として血圧上昇及び心拍数増加等が起きるとされ、1997~2003年の間に米国で54例 (うち30例が心血管が原因) の死亡例が報告されている。2010年10月には米国、カナダ等で販売・流通が中止されている⁸⁾。マジンドールは向精神薬であり、濫用すると依存性を生じる危険性がある。作用や有害性の強いこれらの医薬品の含有を知らずに摂取することは健康被害につながる懸念が大きい。他に含有されていた成分としては、瀉下作用のある医薬品成分、センナ、ダ

表2. 医薬品成分が検出された製品の使用目的と含有成分 (東京都)

年度	使用目的	含有されていた医薬品成分
13年	ダイエット 強壯 不眠	センナ (瀉下) ・甲状腺末 (代謝機能亢進) シルデナフィル (ED治療) メラトニン (睡眠改善) *
14年	ダイエット 強壯	フェンフルラミン・N-ニトロソフェンフルラミン・甲状腺末・センナ・エフェドリン シルデナフィル
15年	ダイエット 強壯 糖尿病・リウマチ 不眠・その他	シブトラミン (食欲抑制) ・センナ・カバカバ (鎮静) ・ナンバング (利尿) 等 シルデナフィル・タダラフィル グリベンクラミド (糖尿病治療) ・プレドニゾロン (ステロイド) メラトニン* ・ベルベリン
16年	ダイエット 強壯	センナ・シブトラミン・甲状腺末 シルデナフィル・タダラフィル・ED治療薬類似成分
17年	ダイエット 強壯	シブトラミン・マジンドール (食欲抑制) ・ダイオウ・フェノールフタレイン (瀉下) 等 シルデナフィル・タダラフィル・バルデナフィル・シルデナフィルED治療薬類似成分
18年	ダイエット 強壯	脱N-メチルシブトラミン シルデナフィル・タダラフィル・バルデナフィル・ED治療薬類似成分
19年	強壯 不眠	セルトラリン (抗うつ) ・シルデナフィル・ED治療薬類似成分 メラトニン*
20年	ダイエット 強壯	シブトラミン・センノシド* ・甲状腺末 トウキ・シルデナフィル・タダラフィル・ED治療薬類似成分
21年	ダイエット 強壯	フェンフルラミン・センナ・センノシド* ・甲状腺末 ED治療薬類似成分
22年	強壯	タダラフィル・ED治療薬類似成分

* 医薬品成分であるが、薬事法違反か否かの判断は別

表3. ダイエット系健康食品に含有される可能性の高い医薬品成分

作用	医薬品成分
食欲抑制	塩酸フェンフルラミン・N-ニトロソフェンフルラミン・ 塩酸メフェンテルミン・塩酸フェントラミン・塩酸フェンテルミン・ マジンドール・塩酸シブトラミン・脱N-メチルシブトラミン・ 脱N-ジメチルシブトラミン・オーリスタット
瀉下	センナ・ダイオウ・センノシドA, B・ピサコジル・フェノールフタレイン ピコスルファートナトリウム・ジオクチルソジウムスルフォサクシネート
代謝機能亢進	塩酸エフェドリン・塩酸メチルエフェドリン・塩酸プソイドエフェドリン・ 塩酸フェニルプロパノールアミン・ニケタミド・甲状腺末
利尿	ヒドロクロチアジド・クロロチアジド・フロセミド

イオウ、フェノールフタレイン等がある。センナ、ダイオウの成分センノシドは人により感受性が大きく異なるため、効果を見ながら用量を加減するのが通常であり、フェノールフタレインは以前、瀉下剤の構成成分として使用されていたものの動物実験で発がん性が認められ、平成12年日本薬局方各条から削除、その後使用されなくなった医薬品成分である。その他、代謝機能亢進作用のある甲状腺末、エフェドリン、利尿作用のあるフロセミド、ヒドロクロチアジド、医薬品の構造を変えた作用不明のN-ニトロソフェンフルラミン、脱N-メチルシブトラミン、脱N-ジメチルシブトラミン等の検出例がある。

ダイエット系に含有される成分の薬効は、このように多

岐にわたることから、分析の際には検査成分を広く対象とする必要がある。

2) 強壯系健康食品に含有される医薬品成分

厚生労働省の買い上げ調査や「医薬品成分 (シルデナフィル及び類似成分) が検出されたいわゆる健康食品について」⁹⁾等によると、強壯系健康食品にこれまで医薬品成分が含有されていた製品は333製品にも及ぶ (平成23年8月4日現在)。検出した医薬品成分は、Erectile Dysfunction治療薬 (ED治療薬) として用いられるシルデナフィル (製品名パイアグラ)、タダラフィル (製品名シアリス)、バルデナフィル (製品名レビトラ) 及びこれらの類似成分 (ED治療薬類似成分) が最も多く、その他には、糖尿病薬グリ

表4. 強壮系健康食品から検出されたED治療薬及び類似成分 (国内)

検出成分	年 度									
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
シルデナフィル (VIAGRA) *	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ホモシルデナフィル	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ヒドロキシホモシルデナフィル		○	○	○	○	○	○	○	○	○
ノルネオシルデナフィル				○						
ニトロデナフィル					○					
シル デ ナ フ ィ ル 類					○					
ウデナフィル					○					
シクロペンチナフィル						○				
ホンデナフィル		○	○	○	○			○		
ゲンデナフィル			○		○					
ヒドロキシホンデナフィル				○	○	○	○	○	○	○
カルボデナフィル					○					
ノルホンデナフィル						○		○		
アセチルアシッド						○		○	○	○
チオデナフィル					○	○	○			
ホモチオデナフィル					○	○	○			○
チオアイルデナフィル						○	○	○		
チアゾアイルデナフィル								○	○	○
タ ダ ラ フ ィ ル 類		○	○	○	○	○	○	○	○	○
タダラフィル (Cialis) *		○	○	○	○	○	○	○	○	○
アミノタダラフィル			○	○	○	○	○	○	○	○
クロロプレタダラフィル				○			○	○	○	○
N-オクチルノルタダラフィル						○				
フバ イル ル デ 類			○	○	○		○	○		
バルデナフィル (LEVITRA) *			○	○	○		○	○		
プソイドバルデナフィル			○	○	○			○	○	○
イミダゾサガトリアジノン			○	○						
その他				○	○		○	○	○	
キサントアントラフィル							○	○	○	
チオキナピペリフィル							○	○	○	

○ : 検出

* ED治療薬

ベンクラミド, 精神作用薬クロザピン, 局所麻酔薬リドカイン, 精力増強に効果があるといわれているヨヒンビン等である。東京都の検査では, そのほかに, 抗うつ薬のセルトラリンや精力増強作用を持つとされるインヨウカク等の検出例がある。

3. ED治療薬類似成分の検出と傾向

1) ED治療薬類似成分について

強壮系健康食品の中で最も検出例の多いED治療薬及び類似成分は, 国内ではその数が28成分にもおよび, このうちシルデナフィル, タダラフィル及びバルデナフィルの3成分を除く25成分は医薬品として使用されているものではない。医薬品成分の構造を一部変えたものや, ED治療薬の一つの指標であるPhosphodiesterase-5 (PDE-5) 阻害作用を持つ化合物等である。その成分の一覧を国内での検出年度とともに表4に示した。シルデナフィル類では, シルデナフィル他, ホモシルデナフィル, ヒドロキシホモシルデナフィル, ホンデナフィル, ヒドロキシホンデナフィルが, タダラフィル類ではタダラフィルとアミノタダラフィルが毎年検出されている。バルデナフィル類では, バルデナフィルとプソイドバルデナフィルの検出例が多く, その他は1~3年と短期間に散発的に検出されている。

これらの類似成分は, 新規未知成分や標準品の入手が困

難な成分を用いることで検出を免れることを意図しているものと思われる。しかし, 医薬品としての作用や安全性等が確かめられているものではなく, 使用した際に生じる健康被害は予測がつかない。類推される副作用としては, シルデナフィルと同様な心臓血管系への悪影響のほか, 同じ酵素ファミリーであるPhosphodiesterase-6 (PDE-6) 阻害作用による視覚障害 (色覚障害) の懸念がある¹⁰⁾。プソイドバルデナフィルはPDE-5よりPDE-6阻害作用の方が強く, チオデナフィル, ホンデナフィル, ノルネオシルデナフィル及びニトロデナフィルもシルデナフィルに比較してPDE-6阻害作用が強いことから, 色覚異常を生じる危険性がシルデナフィルより高い可能性がある¹¹⁾。PDE-6阻害作用からもわかるように, 類似成分による健康被害の危険性は未知であり, 市場からの速やかな排除が必須である。

2) ED治療薬類似成分の検出傾向

新規未知成分が次々と検出されるED治療薬類似成分であるが, 国内での検出傾向を見てみると, 医薬品成分シルデナフィルが検出されたのは平成12年であり¹²⁾, その後しばらくは同化合物の検出が続いた。国内で初めての類似成分としてホモシルデナフィルを検出したのは平成15年であり¹³⁾, その構造は表5に示した通り, シルデナフィルのピペラジン環に直結するメチル基をエチル基に変えただけの

ものであった。それ以降は、スルホン基からピペラジン環部分までの末端部分の構造を変えたものが検出されたが、平成20年には基本骨格の構造を変えた（カルボニル基をチオカルボニル基）チオデナフィルが検出、平成22年にはそのチオカルボニルに更に1-メチル-4-ニトロイミダゾール環を結合させ、メチルピペラジン環をジメチルピペラジン環にしたムタプロデナフィル（別名、nitroprodenafil）^{14,15}が検出された。この1-メチル-4-ニトロイミダゾール環は、窒素や硫黄を多く含み炭素や水素が少ない。このため、構造解析で主要な役割を果たす核磁気共鳴スペクトル

(NMR) による構造情報が少なく、化合物の確定が難しい。坂本らは結晶X線構造解析により¹⁵、出水らは合成により、構造を最終確認している¹⁴。いずれも構造の確定に結晶化や合成という過程が必要となり、通常より時間を要していることが推測される。また、ムタプロデナフィルと分子式及び分子量が同じであるnitroso prodenafil¹⁶が、同時期に海外では検出されており、今後の分析には注意を要する。

構造を更に複雑化する一方で、ED治療薬と構造の全く異なるキサントアントラフィル（平成18年）やチオキナペリフィル（平成20年）が検出された。これらは、PDE-5阻害作用があるとして報告のある化合物であり、製薬メーカーが医薬品として開発を手掛けた成分である。医薬品成分の構造を一部変えただけの類似成分は、分析上で共通する部分があり、検出する際の一つの手がかりとなることが多い。このため、構造が大きく異なる成分を用いることで、検出を免れる、あるいは発見及び特定までの時間を延長する等を目的としたものと思われる。

続いて検出を免れる手法として用いられたのは、カプセル剤皮そのものに医薬品成分を添加するという方法である。分析をする際、通常、錠剤等は全体をそのまま粉碎均一化して試料とするが、カプセル製品の場合は中身を取り出して内容物を試料とすることが多い。このため、カプセル剤皮に医薬品成分が入っていた場合、見逃す確率が高くなるのである。

このように、医薬品成分検出の傾向は、医薬品成分そのもの→構造を一部変えたもの→構造を更に複雑に変えたもの→構造の全く異なる論文報告成分→カプセル剤皮への添加、というように検出を免れる手法は巧妙・複雑化する一方である。分析をする際には、想定範囲を広げて注意を払う必要がある。

なお、表5には、参考として構造式とともに、別名、分子式、LC/MSに有用なExact Mass を合わせて示した。名称についてはチオアイルデナフィルの例でもわかるように、別名がthiomethisosildenafil, dimethylthiosildenafil, sulfoildenafilと3種ある。米国ではsulfoildenafil, カナダではthiomethisosildenafil, ヨーロッパではdimethylthiosildenafil等、同じ化合物でも国によってあるいは、研究者によって用いる名称が異なることも多く、注意が必要である。

4. 天然由来成分の扱いについて

医薬品として用いられる成分の中には天然由来の成分があり、薬事法上の違反になるか否かは、医薬品の範囲に関する基準¹⁷で「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）」（平成23年1月20日一部改正、以下「専ら医薬品」と略す）を拠りどころとするが、試験結果の判断は難しいことがある。

センノシドA及びBは、生薬センナやダイオウの有効成分でもあり、食品として扱われるセンナの茎やカシヤ・アラタ（センナと同属の植物であるが「専ら医薬品」リストにはない植物）¹⁸等にも含まれる。このため、センノシドを検出しても、センナ、ダイオウまたはセンノシドA、Bそのものとして添加されたと判断できなければ薬事法上の医薬品と判断できない。このため、センナの含有の有無については、形態学的な鏡検^{18,19}の他、含有する成分特性の違い²⁰⁻²²あるいは、それらの組み合わせ等、様々な検討がなされている。同様に、医薬品成分の検出だけでは判断できない成分として、いか、たこ、いわし等に含まれるタウリンや、海藻や穀物等に含まれるメラトニン、アロエ（*Aloe Ferox*, *A. Africana*, *A. spicata*）の葉の液汁（医薬品成分）やキダチアロエの葉（非医薬品成分）等に含まれるバルバロイン²³⁻²⁴等がある。

健康食品中の医薬品成分分析

1. 分析の流れ

健康食品中の医薬品成分を分析する際の最終目的は、「医薬品成分が含有されているか否か」であり、分析対象化合物が明確に指定されているわけではない。したがって、既存の医薬品成分の他、N-ニトロソフェンフルラミンやED治療薬類似成分のような、これまで医薬品として使用されたことのない未知化合物も対象にしなければならない。図3に分析の概要を示した。はじめに、広範囲にわたる既存医薬品についてスクリーニングをする必要がある。既存の医薬品成分に該当した場合は、更に複数の確認試験を実施し定量試験を行う。該当しない化合物を検出した際には原料由来成分か否かを明らかとし、追及すべき新規未知化合物の場合は、化合物を単離精製してその構造を明らかとするが、この作業には時間を要する。

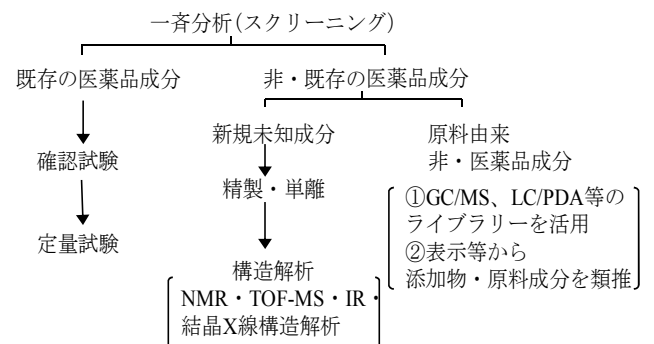
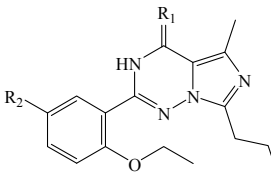
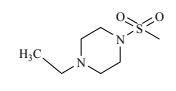
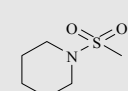
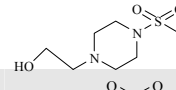
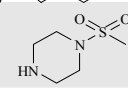
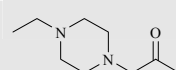
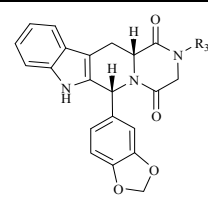
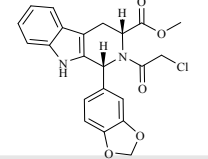
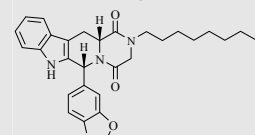
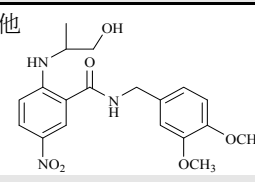
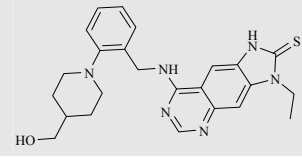
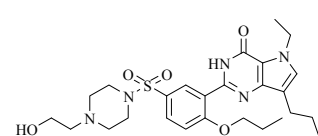
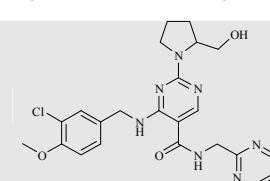


図3. 健康食品中の医薬品成分分析の流れ

S		チオアイルデナフィル thiomethisosildenafil dimethylthiosildenafil sulfoaildenafil	504.20	C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₃ S ₂	32, 36, 40,42)
O		ホンデナフィル hongdenafil acetildenafil	466.27	C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₃	13, 25, 29, 43,44)
O		ヒドロキシホンデ ナフィル hydroxyhongdenafil hydroxyacetildenafil	482.26	C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₄	43-45)
O		ノルホンデナフィル noracetildenafil	452.25	C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₃	29)
O		カルボデナフィル carbodenafil	452.25	C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₃	
O		N-desethylacetildenafil	438.24	C ₂₃ H ₃₀ N ₆ O ₃	
O		piperidino acetildenafil	437.24	C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₃	45)
O		piperazinonafil	482.26	C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₄	46)
O		isopiperazinonafil	482.26	C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₄	46)
O		ゲンデナフィル gendenafil	354.17	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃	47)
O		アセチルアシッド acetyl-acid	356.15	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₄	

		pyrazole N- desmethylsildenafil	460.19	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₄ S	
		nitroso-prodenafil	629.22	C ₂₇ H ₃₅ N ₉ O ₅ S ₂	16)
		ムタプロデナフィル (チアゾアイルデナフィル) mutaprodenafil nitoroprodenafil	629.22	C ₂₇ H ₃₅ N ₉ O ₅ S ₂	14, 15)

バルデナフィル類	R ₁	-R ₂	名称*	Exact Mass	分子式	参考文献
	O		バルデナフィル vardenafil	488.22	C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₄ S	31)
	O		プソイドバルデナフィル piperidino vardenafil piperidenafil pseudvardenafil	459.19	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₄ S	43,45,48)
	O		hydroxyvardenafil	504.22	C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₅ S	31)
	O		N-desethylvardenafil	460.19	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₄ S	
	O	H	イミダゾサガトリアジノン	312.16	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	
	O		acetylvardenafil	466.27	C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₃	49)
タダラフィル類		R ₃				
	CH ₃		タダラフィル tadalafil	389.14	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₄	50)
	NH ₂		アミノタダラフィル aminotadalafil	390.13	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄	45, 50)
			クロプレタダラフィル chloropretadalafil	426.10	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₂ O ₅	51)
			N-オクチルノルタダラ フィル N-octylnortadalafil	487.25	C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₄	28)
その他						
			キサントアントラフィル xanthoanthrafil FR226807	389.16	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₆	52, 53)
			チオキナピペリフィル thioquinapiperifil KF31327	448.20	C ₂₄ H ₂₈ N ₆ OS	53)
			mirodenafil	531.25	C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₅ S	27, 54)
			avanafil	483.18	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₇ O ₃	55)

* 日本名のないもの（日本での検出例のないもの）は、英名のみを記した

健康被害の拡大防止のためには、これら一連の分析を迅速に実施し、含有医薬品成分を明らかとすることが重要となる。

2. 一斉分析

迅速な分析のためには、既存の医薬品成分か否かを速やかに明らかにすることが大切であり、そのための一斉分析法が数多く報告されている。使用される手法は、液体クロマトグラフィー/フォトダイオードアレイ (LC/PDA)、液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS)、液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析 (LC/MS/MS)、ガスクロマトグラフィー/質量分析 (GC/MS)、薄層クロマトグラフィー (TLC) 等であり、特定の化合物を分析するための分析法というより、スクリーニングとしての位置付けである。そのため、各種分析法で得られる特徴的な情報を元にライブラリーを構築し活用している。

1) LC/PDA

ラウリル硫酸ナトリウム、ヘキサンスルホン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウム等のイオンペア試薬を用いたLC分析での保持時間をライブラリー化して一斉分析に活用している⁵⁶⁻⁵⁹。イオンペア試薬を用いることで、LC/MSとはまた異なったモードでの分析となり、幅広い化合物を対象とした分析が可能となる。化学構造に基づいた特異性のある紫外外部吸収 (UV) スペクトル情報を組み合わせることで医薬品成分の特定に更に有用となる。

UVスペクトルや保持時間の登録が可能で、分析したピークを自動でライブラリー検索するシステムを活用すると、一斉分析では効力を発揮する。当センターでは、保有する医薬品成分約800種について超高速LC/PDAにスペクトル登録を実施している。

2) LC/MS及びLC/MS/MS

化合物の分子量や構造に起因するフラグメント等の特徴的な情報が得られるLC/MS(MS)は、一斉分析法の中で最も報告が^{27, 56, 57, 60-72}多い。対象成分は、医薬品成分検出例の多いダイエット系や強壮系に的を絞った数種~20種の報告と、ドラッグ類や医薬品全般を含めた報告があり、多いものは300種⁷¹あるいは990種⁷²からなるライブラリーを構築している。

LC/MS(MS)のフラグメントは、装置あるいは分析条件によって取得できるデータが異なることから、GC/MSライブラリーのように広範囲な化合物に対応し、広く一般に活用できるライブラリーは少ない。そのため、各分析機関が所有する装置にそれぞれ固有のライブラリーを作成しているのが現状である。しかし、豊田ら⁷¹はLC装置と質量分析計 (タンデム型とQ-Trap型) の機種が必ずしも同じでない分析機関 (広島県、鳥取県、岡山県、山口県の公的研究機関) において、相互利用が可能なライブラリーを構築中である。対象化合物は医薬品のみならず、農薬、動物用医薬品、自然毒等、食品に混入する可能性が想定される物質を広く範囲としているが、健康食品中の医薬品成分分析にも有用と思われる。

また、計算で求めた精密質量データベースをライブラリーとして活用している例がある。原口ら⁷²は、医薬品成分について存在比の最も高い同位体の質量を使用して算出した精密質量に加え、プロトン付加、アンモニウム付加、ナトリウム付加、二量体イオン等を含めたデータベースを作成してスクリーニングに活用している。検索には機器の解析ソフトを使用しているが、精密質量が測定できるTOF-MSと本データベースがあれば、Excel等による検索を活用して、未知化合物のスクリーニングが可能と考えられる。

3) GC/MS

ダイエット系健康食品に用いられる医薬品成分分析にはGC/MSは有用である^{58, 67, 69, 73}。NISTやWiley等の市販ライブラリーを利用することにより約530,000件のデータベースのMSスペクトルを検索することが可能であり、スクリーニングに適している。しかし、検出事例の多いED治療薬類似成分やステロイドは高沸点であり、通常用いられる温度や流量の範囲では分析が難しい。耐高温カラムやセブタムを用いて高ガス流量を設定することにより分析が可能である⁷⁴。一部、水酸基を持つ化合物 (ヒドロキシホモシルデナフィル、ヒドロキシホンデナフィル、ヒドロキシバルデナフィル、ヒドロキシホモチオデナフィル、アセチルアシッド等) はTMS化等の誘導体化が必要である。シルデナフィル類似成分の分析条件は過酷であるが、同じ分子式及び質量を持つ幾何異性体の区別に役立つ他⁴⁰、フラグメント情報から未知化合物の構造解析に役立つ。

4) TLC

TLC法は、他の機器分析に比べて分離能は低いが、原点から展開溶媒先端までの全容が視覚的にみられることから、試料に含有される広範囲な物質のスクリーニング^{56, 65, 75, 76}に適しており、確認試験等^{57, 75, 77}にも用いられている。また、参照R_f値^{75, 76}と比較することにより、標準品と同時に分析することなく含有成分を推測することができる。R_f値を変動させる要因となる、薄層板の洗浄・活性化、展開時の温度と湿度の範囲等の条件を一定にし、R_f値の再現性を確保することが重要である。また、入手可能なリファレンス化合物を同時分析することによりR_f値の変動を確認することが推奨される。栗田ら⁷⁵は、TLCを二次元展開することにより、化合物の推定をより簡便に実施できると報告している。多くの医薬品成分は窒素を含んでいることから検出には、ドラーゲンドルフ試液やニンヒドリン試液による発色がよく用いられる。また、ステロイド類は10%硫酸と加熱により発色するものが多く、強壮系のタダラフィル類も感度よく特徴的に紫色の発色を示すため、構造の類似する成分を検出する指標となる。

5) 試料溶液の調製

試料溶液を調製する際には、広範囲な医薬品成分が抽出可能な溶液を用いる必要がある。

強壮系健康食品の分析では、メタノールやアセトニトリル100%で抽出している報告が多い。厚生労働省から通知

されている試験法では1%ギ酸溶液/アセトニトリル (1:4) が用いられている^{70, 78)}。一方、ダイエット系に含有される医薬品成分は目的や構造が多岐にわたり、極性や溶解性が様々である。70%MeOH^{56, 59)}を用いた場合には、種々の溶液に溶解性の低いセンノシド類も抽出され、広範囲な医薬品成分を抽出することが可能となる。しかし、原材料に植物を含む場合は夾雑物が多く、PDAのみでの判定が難しくなることがある。このような場合は、LC/MS/MSやGC/MSライブラリーを活用するほか、酸性、中性、塩基性化合物として分けて抽出する等の工夫が必要となる。

健康食品の中には、油性基剤を用いている軟カプセルの製品がある。こうした試料では基剤からの医薬品成分抽出にヘキサン/アセトニトリル分配を用いることが多い⁷⁹⁾。しかし、この方法をダイエット健康食品に適用する場合、フェンフルラミンとシブトラミンの回収率が極端に低く(それぞれ43%及び0%)、アセトニトリルにギ酸を1%になるよう加えることで回収率が改善するという報告がある⁶⁵⁾。

分解しやすい化合物については、抽出液や光に対しての注意が必要である。マジンドール及びシブトラミンのメタノール溶液は低温(4°C)でも30時間後には約30%の分解が見られる他⁶²⁾、ムタプロデナフィルは酸により分解して別の化合物(メチソシルデナフィル)になるといわれている⁹⁾。その他我々の経験から、ホンデナフィルは溶液中(ドリンク製品中及びメタノール溶液中等)で不安定であり、脱N-メチルシブトラミンや脱N-ジメチルシブトラミンはシリカゲルカラムの中で単離精製中に分解した。また、N-ニトロソフェンフルラミン²⁾やシルデナフィル類のチオ化合物は光に不安定であることから遮光下で分析する必要があるほか、甲状腺末を酵素処理により得た甲状腺ホルモンは酢酸エチル抽出より固相抽出でクリーンアップする方が安定であった⁸⁰⁾。

6) ライブラリー登録成分

健康食品では原料に植物エキスが使用され、濃縮された植物成分を医薬品成分と認識することがある。このような場合は表示を参考に原料エキスや植物から抽出した試料溶液を分析することで、原料由来の成分であることを明らかとし、新規未知成分を否定する根拠とすることができる。

強壮系ではイソフラボンやフラボノイド化合物のUVスペクトルが一部のシルデナフィル類に類似しているため新規未知成分と疑うことがある。レッドクローバーエキスの例を図4に示したが、健康食品の試料溶液から得られたLC/PDAクロマトグラムに認められたPeak 1は、スペクトルがシルデナフィル類に近似していた。Peak 3も含有量が多く、医薬品成分の疑義が持たれた。そこで、原材料に記載されたレッドクローバーを抽出して得た試料溶液を分析したところ、Peak 1~3がレッドクローバー抽出液のクロマトグラムに認められ、紫外部吸収スペクトルも一致した。Peak 1はレッドクローバー由来のフォルモノネチン、Peak 2はバイカニンAと推測され⁸¹⁾、原料由来の成分であることが明らかとなった。種々の植物の葉に含有されるルチン、ケルセチン、ケルシトリン、イソケルシトリン⁸¹⁾や柑橘植物に含有されるヘスペリジン⁸²⁾等も新規成分として追跡された例がある。

このように、医薬品成分以外にも、原材料に使用される植物エキスや、保存料及び甘味料等の添加物等をあらかじめライブラリー登録しておく、追及すべき新規未知成分か否かを判定する際に有用であり、検査の迅速性に役立つ。

3. カプセル剤皮の分析

平成21年には、カプセル剤皮にタダラフィルが含有されていた事例が明らかとなった。含有されていた量は1カプセルあたり0.4~2.85 mg^{83, 84)}、あるいは薬効量の1/4~薬効量⁸⁵⁻⁸⁷⁾と報告されているがばらつきが大きい。製品による

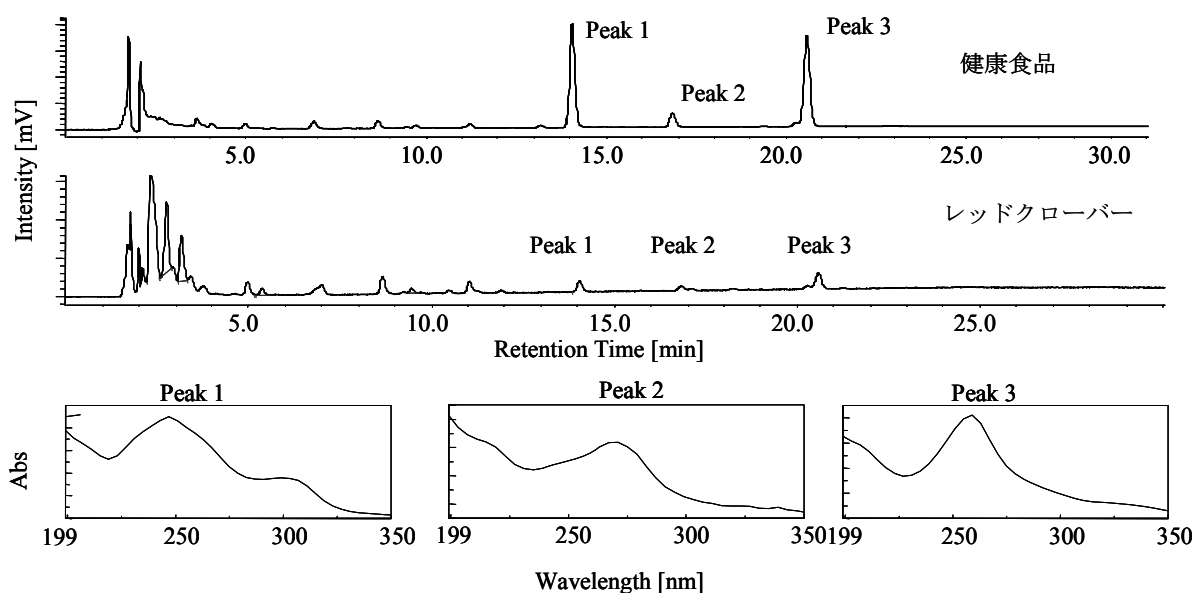


図4. 健康食品とレッドクローバーのLC/PDAクロマトグラムとスペクトル

表 6. ED 治療薬類似成分の単離精製と構造解析

化合物	単離精製法	構造解析					参考 文献
		NMR	HRMS	LC/MS	IR	その他	
シルденаフィル	分取 TLC	+	+	+	—		12)
ホモシルденаフィル	シリカゲルカラム+結晶化	+	+	+	—	融点	13)
	溶媒抽出+液-液分配	+	—	+	+		25)
ヒドロキシホモシルденаフィル	溶媒抽出+液-液分配	+	—	+	+		25)
シクロペンチナフィル	溶媒抽出	+	+	+	—		28)
メチソシルденаフィル	分析条件 LC	+	—	+	—	加水分解, 誘導体化	30)
	分取 LC	+	—	+EIMS	—		31)
チオデナフィル	シリカゲルカラム+結晶化	—	—	+	—	加水分解, 融点	36)
	シリカゲルカラム	+	+	+	+	融点	37)
ホモチオデナフィル	溶媒抽出+結晶化	+	—	+	+		38)
	シリカゲルカラム	+	+	+	+	融点	37)
hydroxythiohomosildenafil	シリカゲルカラム	+	+	+	+	融点	39)
(thiohydroxyhomosildenafil)	シリカゲルカラム+結晶化	+	+	+	—	加水分解, 融点	41)
チオアイルデナフィル	溶媒抽出+結晶化	+	—	+	—	加水分解, 融点	36)
	シリカゲルカラム+結晶化	+	+	+	—	結晶 X 線構造解析	40)
	固相抽出+結晶化	+	+	+	—	結晶 X 線構造解析	42)
ホンデナフィル	C18 カラム+液-液分配	+	—	+	+		25)
	固相抽出+液-液分配	+	+	+	—		13)
ヒドロキシホンデナフィル	分取 LC	+	+	—	+		43)
	セミ分取 LC	+	+	+	+		44)
	固相抽出	—	+	+	—	フラグメントの精密 MS	45)
ノルホンデナフィル	溶媒抽出	—	—	+	—	加水分解, 誘導体化	29)
piperidino acetildenafil	固相抽出	—	+	+	—	フラグメントの精密 MS	45)
piperazinonafil	液-液分配	+	—	+	—		46)
isopiperazinonafil	液-液分配	+	—	+	—		46)
ゲンデナフィル	シリカゲルカラム	+	—	+	+	GC/MS (EI, CI)	47)
nitroso-prodenafil	シリカゲルカラム	+	+	+	+	加水分解	16)
nitoroprodenafil	液-液分配+結晶化	+	+	+	—	結晶 X 線構造解析	15)
mutaprodenafil	—	+	—	—	—	合成	14)
プソイドバルデナフィル	分取 LC	+	+	—	+		43)
piperidenafil	—	—	—	+	—	加水分解	48)
piperidino vardenafil	固相抽出	—	+	+	—	フラグメントの精密 MS	45)
hydroxyvardenafil	分取 LC	+	—	+EIMS	—		31)
acetylvardenafil	セミ分取 LC+溶媒抽出	+	—	+	+		49)
アミノタダラフィル	固相抽出	—	+	+	—	フラグメントの精密 MS	45)
クロロプレタダラフィル	分取 TLC	+	+	+	—		51)
N-オクチルノルタダラフィル	分取 TLC	+	+	+	—	円二色性スペクトル	28)
キサントアントラフィル	セミ分取 LC+固相抽出	+	+	+	—	旋光度	52)
チオキナペリフィル	分取 LC	+	+	+	—		53)

— : 記載無し

違いもあるが、試料溶液の調製が一つの要因であることも指摘されている^{85,86)}。ゼラチンを主成分とする硬カプセル剤皮はメタノールやアセトニトリル等の有機溶媒には溶解せず、むしろ固化する。一方、強壮系医薬品成分の抽出にはこれらの溶媒がよく使用される。カプセル剤皮の分析を実施するにあたり、その抽出法が検討されている。まず、加温水によりカプセルを一度溶解し、その後、アセトニトリル等の有機溶媒を加えて定容とする抽出法が良好である⁸⁵⁻⁸⁸⁾。この方法による難点は、メンブランフィルターろ過の際に目詰まりを起こすこととカプセル由来の妨害物が出現することである。目詰まりについては、遠心メンブランろ過を活用している報告がある⁸⁷⁾。

なお、カプセル剤皮の医薬品成分の定性試験には抽出操作が不要なDART-TOFMSによるスクリーニング分析が有用とされている⁸³⁾。

新規未知成分の構造解析

1. 成分の単離精製

一斉分析により、新規未知成分の含有が疑われた際には、化合物の構造を明らかにするため、目的化合物を単離精製しなければならない。表6に各ED治療薬類似成分の精製単離方法と構造解析手法について示した。

夾雑物が比較的少ない試料は、有機溶媒を複数用いた段階的な抽出や^{28-30, 38)}、アルカリ性下での液-液分配により^{15, 25, 46)}、目的化合物の抽出が可能である。分取TLCは視覚的に捕らえた目的化合物のスポット部分を掻き取る簡便な方法であるが^{12, 28, 51)}、一枚のTLCから精製できる量は少ない。最も良く用いられるのはシリカゲルカラムクロマトグラフィーである^{13, 16, 36, 37, 39, 40, 41, 47)}。試料に合わせてカラムサイズや溶出溶媒を広く設定でき、パストゥールピペットをカラム管として用いたマイクロカラム抽出¹⁶⁾等の例もある。夾雑物が多く高分離が必要な場合には、分取液体クロマトグラフィーが有用である^{30, 31, 43, 44, 49, 52, 53)}。分取用の装置が必要となるが、分析に用いる液体クロマトグラフィーを簡易的に利用し、繰り返し操作することで精製する方法もある³⁰⁾。その他には固相抽出カートリッジも活用される^{13, 25, 45, 42)}。

単離精製方法は、試料の夾雑物の量や目的化合物との分離の状況によって、適切な方法を用いることが重要である。

2. 構造解析

化合物の主な構成成分は炭素と水素であり、その数や結合情報が得られるNMRは、表6に示すとおり、ほとんどの化合物の構造解析に用いられている。これに加え、精密質量分析から求められる分子組成や赤外吸収スペクトル法(IR)から得られる官能基等の情報をNMRと合わせ、構造を決定する。時には、ムタプロデナフィルのようにNMR等では確定が難しい場合もあり、予測される化合物を合成して新規未知成分との同一性を確認したり¹⁴⁾、結晶X線構造解析により構造を確定する方法もある^{15, 40, 42)}。Reepmeyerらは、目的化合物を塩酸で加水分解あるいは、

さらに誘導体化した後、LC/MS (MS) 及びGC/MSにより分析し、フラグメントイオンをED治療薬の反応生成物と比較解析することにより、構造を明らかとしている^{16, 29, 30, 36, 41, 48)}。また、Granzらは、高分解能質量分析計を用いてフラグメントイオンの精密分子量を詳細に解析し、構造を決定している⁴⁵⁾。

構造解析には高度な分析機器が必要であり、時間を要する。日頃より、構造解析のスキルを上げることが迅速分析には不可欠である。

最後に

健康食品は、セルフメディケーションの観点から積極的に活用される傾向がみられる。しかし、その品質は様々であり、医薬品成分を含有したのも少なくない。また、含有される成分やその手法は、今回紹介したように複雑化する一方である。このような状況の中で都民の健康を守るためには、不正な健康食品を迅速に発見し排除すること、また、個人輸入等行政の手が及ばない製品については、広く周知することが大切である^{89, 90)}。

そのために、我々試験検査に携わる者が心がけることは、日頃より行政部門と情報を密にして連携を深めておくこと、常に海外の情報収集に努め標準品や設備等検査態勢を整えておくこと、国及び各地方衛生研究所との連携を深め情報交換や協力態勢を築いておくことが重要と考える。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局食品安全部：「健康食品」のホームページ、
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/hokenkinou/> (2011年9月20日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 2) 守安貴子, 岸本清子, 中嶋順一, 他：東京健安研七年报, **54**, 69-73, 2003.
- 3) Nakagawa, Y., Suzuki, T., Kamimura, H., *et al.*: *Arch Toxicol*, **79**, 312-320, 2005.
- 4) 厚生労働省：ダイエット用食品「天天素（天天素清脂こう囊）」（マジンドール等を含む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、
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/jirei/050527-1.html>
(2011年9月20日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 5) 厚生労働省：医薬品成分（グリベンクラミド）が検出されたいわゆる健康食品について、
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/030414-1.html>
(2011年9月20日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 6) FDA: FDA Announces Withdrawal Fenfluramine and Dexfenfluramine (Fen-Phen).
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm179871.htm>

- (2011年9月20日現在, なお本 URL は変更または抹消の可能性がある)
- 7) Connolly, H. M., Crary, J. L., McGoon, M. D., *et al.*: *N Engl J Med*, **337**, 581-588, 1997.
- 8) FDA : Meridia (sibutramine HCl) Capsules, 5 mg, 10 mg, 15 mg Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial, September 15, 2010.
- 9) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課: 医薬品成分(シルデナフィル及び類似成分)が検出されたいわゆる健康食品について,
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623-1.html>
(2011年9月20日現在, なお本 URL は変更または抹消の可能性がある) .
- 10) 合田幸広, 鎌倉浩之: *Funct Food*, **2**, 198-202, 2008.
- 11) 合田幸広, 鎌倉浩之, 最所和宏: 無承認無許可医薬品の調査・分析及び有害性評価に関する研究, 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 29-36, 2010.
- 12) 守安貴子, 重岡捨身, 岸本清子, 他: 薬学雑誌, **121**, 765-769, 2001.
- 13) 守安貴子, 重岡捨身, 蓑輪佳子, 他: 東京健安研七 年報, **55**, 73-77, 2004.
- 14) DEMIZU, Y., WAKANA, D., KAMAKURA, H., *et al.*: *Chem Pharm Bull*, **59**, 1314-1316, 2011.
- 15) Sakamoto, M., Moriyasu, T., Minowa, K., *et al.*: *JAOAC Int.*, **in press**.
- 16) Venhuis, B. J., Zomer, G., Hamzink, M., *et al.*: *J Pharm Biomed Anal*, **54**, 735-741, 2011.
- 17) 厚生省薬務局長: 薬発第 476 号, 無承認無許可医薬品の指導とりしまりについて (通知)
- 18) 鈴木幸子, 荒金眞佐子, 吉澤政夫, 他: 東京健安研七 年報, **60**, 91-96, 2009.
- 19) 合田幸広, 徳本廣子: 無承認無許可医薬品の調査・分析及び有害性評価に関する研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書, 43-49, 2011.
- 20) 石井俊靖, 宮本文夫, 長谷川貴志, 他: 生薬学雑誌, **60**, 32-38, 2006.
- 21) 石井俊靖, 西條雅明, 長谷川貴志, 他: 千葉県衛生研究所年報, **56**, 47-51, 2007.
- 22) 高橋市長, 石井俊靖, 西條雅明, 他: 生薬学雑誌, **64**, 21-25, 2010.
- 23) 塩田寛子, 瀬戸隆子, 浜野朋子, 他: 東京健安研七 年報, **54**, 81-83, 2003.
- 24) 塩田寛子, 佐藤かな子, 長井二三子, 他: 食品衛生学雑誌, **44**, 203-207, 2003.
- 25) Blok-Tip, L., Zomer, B., Bakker, F., *et al.*: *Food Addit Contam*, **21**, 737-748, 2004.
- 26) Gratz, S. R., Flurer, C. L., Wolnik, K. A.: *J Pharm Biomed Anal*, **36**, 525-533, 2004.
- 27) Lee, H. M., Lee, B. J.: *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, **28**, 396-407, 2011.
- 28) Hasegawa, T., Takahashi, K., Saijo, M., *et al.*: *Chem Pharm Bull*, **57**, 185-189, 2009.
- 29) Reepmeyer, J. C., Woodruff, J. T.: *J Pharm Biomed Anal*, **44**, 887-893, 2007.
- 30) Reepmeyer, J. C., Woodruff, J. T., d'Avignon, D. A.: *J Pharm Biomed Anal*, **43**, 1615-1621, 2007.
- 31) Choi, D. M., Park, S., Yoon, T. H., *et al.*: *JAOAC Int*, **91**, 580-588, 2008.
- 32) 高橋市長, 長谷川貴志, 西條雅明, 他: 千葉県衛研年報, **58**, 55-60, 2009.
- 33) Vos, R. M., Chahbouni, A., Sinjewel, A., *et al.*: *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, **876**, 283-287, 2008.
- 34) Bae, S. K., Kang, M. J., Yeo, C. W., *et al.*: *Biomed Chromatogr*, **22**, 939-946, 2008.
- 35) Nagaraju, V., Sreenath, D., Rao, J. T., *et al.*: *Anal Sci*, **19**, 1007-1011, 2003.
- 36) Reepmeyer, J. C., d'Avignon, D. A.: *J Pharm Biomed Anal*, **49**, 145-150, 2009.
- 37) Zou, P., Hou, P., Oh, S. S., *et al.*: *J Pharm Biomed Anal*, **47**, 279-284, 2008.
- 38) Venhuis, B. J., Zomer, G., de Kaste, D.: *J Pharm Biomed Anal*, **46**, 814-817, 2008.
- 39) Li, L., Low, M. Y., Aliwarga, F., *et al.*: *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, **26**, 145-151, 2009.
- 40) Moriyasu, T., Minowa, K., Sakamoto, M., *et al.*: *JAOAC Int*, **94**, 1770-1777, 2011.
- 41) Reepmeyer, J. C., D'Avignon, D. A.: *JAOAC Int*, **92**, 1336-1342, 2009.
- 42) Gratz, S. R., Zeller, M., Mincey, D. W., *et al.*: *J Pharm Biomed Anal*, **50**, 228-231, 2009.
- 43) Park, H. J., Jeong, H. K., Chang, M. I., *et al.*: *Food Addit Contam*, **24**, 122-129, 2007.
- 44) Hou, P., Zou, P., Low, M. Y., *et al.*: *Food Addit Contam*, **23**, 870-875, 2006.
- 45) Gratz, S. R., Gamble, B. M., Flurer, R. A.: *Rapid Commun Mass Spectrom*, **20**, 2317-2327, 2006.
- 46) Wollein, U., Eisenreich, W., Schramek, N.: *J Pharm Biomed Anal*, **56**, 705-712, 2011.
- 47) Lin, M. C., Liu, Y. C., Lin, Y. L., *et al.*: *Jouranl of Food and Drug Analysis*, **16**, 15-20, 2008.
- 48) Reepmeyer, J. C., Woodruff, J. T.: *J Chromatogr A*, **1125**, 67-75, 2006.
- 49) Lee, H. M., Kim, C. S., Jang, Y. M., *et al.*: *J Pharm Biomed Anal*, **54**, 491-496, 2011.
- 50) Zou, P., Hou, P., Low, M. Y., *et al.*: *Food Addit Contam*, **23**, 446-451, 2006.
- 51) Hasegawa, T., Saijo, M., Ishii, T., *et al.*: *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, **49**, 311-315, 2008.

- 52) Kumasaka, K., Kawahara, N., Doi, K., *et al.*: *Chem Pharm Bull*, **56**, 227-230, 2008.
- 53) Uchiyama, N., Saisho, K., Kikura-Hanajiri, R., *et al.*: *Chem Pharm Bull*, **56**, 1331-1334, 2008.
- 54) Lee, S. K., Kim, Y., Kim, T. K., *et al.*: *J Pharm Biomed Anal*, **49**, 513-518, 2009.
- 55) Limin, M., Johnsen, N., Hellstrom, W. J.: *Expert Opin Investig Drugs*, **19**, 1427-1437, 2010.
- 56) 西條雅明, 石井俊靖, 長谷川貴志, 他: 千葉県衛生研究所年報, **55**, 74-78, 2006.
- 57) 西條雅明, 石井俊靖, 長谷川貴志, 他: 千葉県衛生研究所年報, **56**, 55-59, 2007.
- 58) 沢辺善之, 中村暁彦, 田口修三: 大阪府立公衆衛生研究所研究報告, **47**, 27-31, 2009.
- 59) 守安貴子, 蓑輪佳子, 岸本清子, 他: 東京健安研七年報, **56**, 81-86, 2005.
- 60) 西川徹, 馬場強三, 村上正文: 長崎県衛生公害研究所報, **51**, 23-28, 2005.
- 61) 小山和志, 山本明彦, 宮澤正徳, 他: 長野県環境保全研究所研究報告, **6**, 21-26, 2010.
- 62) 赤城理恵, 味戸一宏, 金成徹, 他: 福島県衛生研究所年報, **24**, 47-50, 2006.
- 63) 伊達英代, 豊田安基江, 寺内正裕, 他: 薬学雑誌, **128**, 811-817, 2008.
- 64) 大嶋智子, 宮本伊織, 山口之彦: 日本食品化学学会誌, **17**, 171-178, 2010.
- 65) 栗田浩幸, 尾藤孝弘, 水野くみ子, 他: 静岡県環境衛生科学研究所報告, **51**, 21-25, 2008.
- 66) 栗田浩幸, 水野くみ子, 黒見公一, 他: 静岡県環境衛生科学研究所報告, **49**, 31-35, 2006.
- 67) 千田有美, 千葉貴子, 安永恵, 他: 香川県環境保健研究センター所報, **4**, 105-110, 2005.
- 68) 高橋美津子, 桜井克巳, 渡部健二郎, 他: 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **41**, 742-749, 2010.
- 69) 三上栄一, 池田清栄, 大野勉: 愛知県衛生研究所報, **58**, 29-35, 2008.
- 70) 厚生労働省医薬品食品局長: 薬食監麻発第 0822010 号, ウデナフィルの分析方法について (通知), 2007.
- 71) 豊田安基江, 杉村光永, 松尾健, 他: 広島県立総合技術研究所保健環境センター研究報告, **16**, 1-4, 2008.
- 72) 原口那津美, 中山秀幸, 志岐寿子, 他: 佐賀県衛生薬業センター所報, **31**, 32-35, 2009.
- 73) 松本洋亘, 中村昌子, 塩崎秀彰: 京都府保健環境研究所年報, **53**, 32-37, 2008.
- 74) Inoue, H., Tatsuyuki, K., Kenji, K., *et al.*: 日本法科学技術学会誌, **13**, 73-82, 2008.
- 75) 栗田浩幸, 水野くみ子, 黒見公一, 他: 薬学雑誌, **128**, 487-493, 2008.
- 76) Romano, G., Caruso, G., Musumarra, G., *et al.*: *Journal of Planar and Chromatography*, **7**, 233-241, 1994.
- 77) Kumasaka, K., Kojima, T., Handa, H., Doi, K.: *J. health science*, **51**, 453-460, 2005.
- 78) 厚生労働省医薬品食品局監視指導・麻薬対策課長: 薬食監麻発第 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 (通知), 2005.
- 79) 守安貴子, 安田一郎, 宮武ノリエ, 他: 東京都立衛生研究所研究年報, **53**, 40-44, 2002.
- 80) 蓑輪佳子, 守安貴子, 中嶋順一, 他: 東京健安研七年報, **54**, 74-77, 2003.
- 81) 高橋市長, 長谷川貴志, 石井俊靖, 他: 千葉県衛生研究所年報, **56**, 60-65, 2007.
- 82) 合田幸広, 鎌倉浩之: 無承認無許可医薬品の調査・分析及び有害性評価に関する研究 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 9-15, 2010.
- 83) 合田幸広, 最所和宏, 花尻瑠理: 無承認無許可医薬品の調査・分析及び有害性評価に関する研究 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 17-23, 2010.
- 84) Venhuis, B. J., Tan, J., Vredendregt, M. J., *et al.*: *Forensic Sci Int*, **214**, e20-e22, 2012.
- 85) 原口那津美, 志岐寿子, 古川義朗, 他: 佐賀県衛生薬業センター所報, **31**, 119-122, 2009.
- 86) 熊坂謙一, 麻生順子, 羽田千香子, 他: 第 47 回 全国衛生科学技術協議会年会講演要旨集, 300-301, 2010.
- 87) 松本洋亘, 中村昌子, 西内一, 他: 第 47 回 全国衛生科学技術協議会年会講演要旨集, 314-315, 2010.
- 88) 坂本美穂, 蓑輪佳子, 岸本清子, 他: LC テクノプラザ講演要旨集, 81, 2009.
- 89) 東京都福祉保健局: 「健康食品ナビ」, <http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/anzen/supply/index.html> (2011 年 9 月 20 日現在, なお本 URL は変更または抹消の可能性がある) .
- 90) 国立健康・栄養研究所: 「健康食品」の安全性・有効性情報, <http://hfnet.nih.go.jp/> (2011 年 9 月 20 日現在, なお本 URL は変更または抹消の可能性がある) .

Determination of Pharmaceutical Adulterants in Health Foods

Takako MORIYASU^a, Keiko MINOWA^a, Kiyoko KISHIMOTO^a, Miho SAKAMOTO^a, Hideo KADOI^a, Jun'ichi NAKAJIMA^a,
Tomoko HAMANO^a and Dai NAKAE^a

There are many cases of illegal addition of pharmaceutical compounds to health foods. Presumably, compounds are added to health foods in order to achieve a desired effect. Serious health damage was caused by health foods made in China for weight loss in 2002. Pharmaceutical adulterants are often derivatives of existing medicines. These compounds can be chemically closely related to the existing medicines, or they may be compounds that stopped development of as medicines. Recently, cases of illegal pharmaceutical compounds in capsule coatings have been reported. Techniques designed to prevent detection of illegal compounds are sophisticated. It is therefore very important to accurately discriminate between known compounds and pharmaceutical adulterants in health foods. To detect known compounds, we used liquid chromatography with photodiode array detection (LC/PDA) and liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). Libraries of PDA spectra and mass fragmentation were used to identify pharmaceutical adulterants. We also analyzed compounds using thin-layer chromatography (TLC) and gas chromatography with MS (GC/MS). This report describes these various determination methods and structural analyses of pharmaceutical adulterants.

Keywords: health foods, pharmaceutical adulterants, health damage, tonic effect, weight loss, medicine for erectile dysfunction, screening analysis, liquid chromatography / mass spectrometry (LC/MS), gas chromatography / mass spectrometry (GC/MS), high-performance liquid chromatography/ photodiode array (LC/PDA)

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan