健康食品に含有される医薬品成分の検査事例(2017年度~2021年度)

西山 麗 a, 市川 瑶子 a, 塩田 寛子 a, 鈴木 淳子 a, 小杉 有希 a, 植村 望美 a, 立川 孟 a, 清水 聖子 a, 鈴木 郁雄 b, 森内 裕香 a, 佐藤 美紀 a, 高久 靖弘 c, 茂木 友里 a, 岸本 清子 a, 伊藤 善光 a, 高橋 美佐子 a, 浦出 朋子 a, 中嶋 順一 c, 鈴木 仁 d, 鈴木 俊也 a, 守安 貴子 c, 猪又 明子 f

2017年度から2021年度までに行った、健康食品に含有される医薬品成分の検査事例について報告する. 試験検査には、主にフォトダイオードアレイ検出器付液体クロマトグラフィー、電子イオン化質量分析計付ガスクロマトグラフィーを用い、必要に応じて質量分析計付高速液体クロマトグラフィー、高分解能精密質量測定法、核磁気共鳴スペクトル測定法及び単結晶 X 線構造解析法を用いた. 343 検体の試験検査の結果、34 検体から医薬品成分が検出された. そのうち強壮効果を標ぼう・暗示する検体から検出された医薬品成分シルデナフィルの類似化合物の 3 成分については、国内初の検出事例であった. 構造解析の結果、デスカルボンシルデナフィル, ピリミデナフィル及び N-フェニルプロポキシフェニルカルボデナフィルと同定され、「専ら医薬品として使用される成分本質」に該当すると判断された.

キーワード:健康食品,医薬品,強壮,ダイエット, LC/PDA, LC/MS, GC/MS, 構造解析

はじめに

1. 東京都での取り組み

東京都では平成8年10月に行政部門と検査部門からなる健康食品対策推進連絡会を設立し、健康食品の表示・広告の適正化及び医薬品成分を含有する無承認医薬品による健康被害の未然防止を目的として、都内に流通する健康食品の試買調査を実施している1-50.東京都健康安全研究センター医薬品研究科では、試買した健康食品中に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律」(以下医薬品医療機器等法とする)に規定する医薬品成分を含有するかどうかの観点で検査を実施している.

医薬品医療機器等法に規定する医薬品に該当するか否かの判断については、厚生省薬務局長通知「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」のに基づき判断することとなっており、さらに個別の成分本質(原材料)については、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「食薬区分における成分本質(原材料)の取扱いの例示」
⁷⁾ (以下例示通知とする)に規定されている.

本報では、2017 年度から 2021 年度までに実施した検査 結果と検出された医薬品成分の検査事例について報告する.

2. 検査の流れ

試買した健康食品は、その検体の表示・広告等の内容から製品群に分類し、フォトダイオードアレイ検出器付液体クロマトグラフィー(以下 LC/PDA とする)及び電子イオン化質量分析計付ガスクロマトグラフィー(以下 GC/MSとする)によりライブラリー検索を活用した一斉分析(以

下スクリーニング検査とする) 8)を実施している. 製品群は、その年の流行等にあわせて決定している. 近年、分類している製品群と含有される可能性のある代表的な医薬品成分を表1に示す. これらの製品群に分類されないものは、その他の製品群として検査を行っている.

スクリーニング検査の結果、例示通知の「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」に該当する医薬品成分(以下既存医薬品成分とする)が検出された場合には、さらに質量分析計付高速液体クロマトグラフィー(以下 LC/MS とする)など複数の手法により確認し、適切な条件で定量試験を行う.既存医薬品成分のリストに掲載されていないが、医薬品と類似の構造をもつ化合物(以下新規化合物とする)や国内外で医薬品としての使用実態がある化合物が検出された場合には、原料由来成分でないことを明らかにしたうえで、高分解能精密質量測定法(以下 HR-MS とする)を行う.さらに、構造解析が必要な場合は、新規化合物を単離精製した後、核磁気共鳴スペクトル測定法(以下 NMR とする)や単結晶 X 線構造解析法によりその構造を明らかにする.

実 験 方 法

1. 検体

2017年4月から2022年3月までに当センター企画調整 部健康危機管理情報課が実施した健康食品試買調査におい て試買した健康食品のうち、医薬品成分検査のため医薬品 研究科に搬入された製品を検体とした。検体は、広告・表 示等の内容から表1に示す製品群に分類した。

- a 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部医薬品研究科 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広域監視部薬事監視指導課
- c 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部環境衛生研究科
- d 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部生体影響研究科
- 。 当時:東京都健康安全研究センター薬事環境科学部
- 「 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部

2. 標準品

市販標準品は、TLC Pharmaceutical Standards社、Toronto Research Chemicals社、富士フイルム和光純薬株式会社、東京化成工業株式会社又はMedChemExpress社から購入した。入手困難なものについては、検体から単離精製を行った後、NMRや単結晶X線構造解析法により構造決定したものを用いた。

3. 試薬

ヘキサンスルホン酸ナトリウムはイオンペアクロマトグラフ用、メタノール、アセトニトリル、リン酸及びギ酸アンモニウムはHPLC用を用いた. ギ酸及び0.1%ギ酸含有アセトニトリルはLC/MS用を用いた. その他の試薬は特級品若しくはHPLC用を用いた. 水は、水道水をMilli-Q

Integral 10 (メルクミリポア社製) で精製したものを用いた.

4. 試料溶液の調製

錠剤又は顆粒状のものは粉砕し均一にして試料とした. カプセルは、外皮と内容物に分け、内容物を粉砕し均一に して試料とした. 粉末状又は液状のものは、よく混和して 均一にしたものを試料とした.

均一にした試料から、検体に表示された最大1日摂取目 安量の1/10量から1/2量をとり、メタノール、アセトニトリル又は70%メタノールなどの目的とする医薬品成分がよく溶ける溶媒で、超音波下15分間抽出を行い、15分間振とうした。カプセル外皮については、1カプセル分を温湯に溶解し、同様に操作した。これを遠心分離(3000 rpm、

表 1. 製品群と含有される可能性のある代表的な医薬品成分

	表 1. 製品群と含有される可能性のある代表的な医薬品成分
製品群	医薬品成分
男性機能向上	シルデナフィル, バルデナフィル, タダラフィル, 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, キサントアントラフィル, プソイドバルデナフィル, チオデナフィル, チオキナピペリフィル, 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, メチソシルデナフィル, グリベンクラミド, グリクラジド, グリメピリド, クロルプロパミド, トルブタミド, アセトヘキサミド
関節機能の維持・改善	クロベタゾールプロピオン酸エステル,ベタメタゾン吉草酸エステル,コルチゾン酢酸エステル,ヒドロコルチゾン酢酸エステル,プレドニゾロン酢酸エステル,デキサメタゾン,ヒドロコルチゾン,プレドニゾロン
痛み・炎症の緩和	イブプロフェン,インドメタシン
骨・筋力サポート	メテノロン酢酸エステル,メスタノロン,メステロロン,メタンドロステノロン,メチルテストステロン,スタノゾロール,テストステロン
ダイエット効果	センノシド A 及び B , ビサコジル,フェノールフタレイン,フェンフルラミン, N -ニトロソフェンフルラミン,マジンドール,シブトラミン,脱 N , N -ジメチルシブトラミン, 脱 N -メチルシブトラミン,フェンテルミン
女性向け	プロゲステロン
発毛・育毛	フィナステリド,ミノキシジル,デュタステリド
脳機能系	ジフェンヒドラミン, トリアゾラム, エスタゾラム, フェノバルビタール
健康茶	センノシドA及びB, バルバロイン, エフェドリン, マグノフロリンセンナ, ダイオウ, アロエ, マオウ, コウボク

10 分)して得た上澄液を適宜希釈して,膜ろ過(Millex-LG, $0.20~\mu m$, メルクミリポア社製)を行い試料溶液とした.

5. 分析方法

1) LC/PDAスクリーニング条件

装置: ACQUITY UPLC I-class (日本ウォーターズ株式会社製), カラム: ACQUITY UPLC HSS C18 (2.1 mm i.d. ×150 mm, 粒径1.8 μ m, 日本ウォーターズ株式会社製), 移動相: (A) 5 mmol/L ヘキサンスルホン酸ナトリウム含有アセトニトリル/水/リン酸(100:900:1), (B) 5 mmol/L ヘキサンスルホン酸ナトリウム含有アセトニトリル/水/リン酸(900:100:1), グラジエント条件: (A), (0分→0.5分:91.5%) → (0.5分→10分:91.5%→5.3%) → (10分→12.25分:5.3%), カラム温度:50°C, 流速: 0.4 mL/分, 検出波長:200-450 nm MAXプロット, 注入量:1 μ L

2) GC/MSスクリーニング条件

装置:7890A/5975C(アジレント・テクノロジー株式会社製),カラム:HP-5MS(0.25 mm i.d.×30 m, 膜厚 0.25 μm, アジレント・テクノロジー株式会社製),カラム温度:50°C(1分)→10°C/分→315°C(10分),キャリアーガス:ヘリウム,トータルフロー:14 mL/分,注入法:スプリット(スプリット比 10:1),注入口温度:250°C,注入量:1 μL,イオン化法:EI,イオン化電圧:70 eV,トランスファーライン温度:250°C,四重極温度:150°C,測定モード:スキャン,マスレンジ:m/z30-650

3) LC/ MS条件

装置: ACQUITY TQD (日本ウォーターズ株式会社製), カラム: ACQUITY UPLC HSS C18 (2.1 mm i.d×150 mm, 粒径 1.8 μ m, 日本ウォーターズ株式会社製), 移動相: (A) 5 mmol/L ギ酸アンモニウム (ギ酸で pH 3 に調整) /0.1%ギ酸含有アセトニトリル (95:5), (B) 0.1% ギ酸含有アセトニトリル, グラジエント条件: (A), (0 分→0.5 分:91.5%) → (0.5 分→10 分:91.5%→5.3%) → (10 分→12.25 分:5.3%), カラム温度:50°C, 流速:0.4 mL/分, キャピラリー:3 kV, Rf レンズ:0.1 V, ソース温度:150°C, デソルベーション温度:350°C, コーンガス流量:20 L/hr, デソルベーションガス流量:800 L/hr, イオン化法:ESI

4) HR-MS条件

装置:SYNAPT G2-Si(日本ウォーターズ株式会社製), カラム:ACQUITY UPLC HSS C18(2.1 mm i.d×150 mm, 粒径 1.8 μ m,日本ウォーターズ株式会社製),移動相: (A) 0.1%ギ酸水溶液,(B) 0.1%ギ酸含有アセトニトリル,グラジエント条件: (A) ,(0分→0.5分:90%) → (0.5分→10分:90%→0%) → (10分→12.5分:0%),カラム温度:50°C,流速:0.4 mL/分,キャピラリー:3 kV,ソース温度:150°C,デソルベーション温度:500°C,コーンガス流量:50 L/hr,デソルベーションガス流量: 1000 L/hr, イオン化法: ESI

5) NMR及び単結晶X線構造解析法

NMR は AVANCE III HD600 MHz (ブルカー・バイオスピン株式会社製)及び JNM-ECA 500(日本電子株式会社製), 単結晶 X 線構造解析法は Super Nova(株式会社リガク社製)を使用した.

結果及び考察

1.2017年度から2021年度までの医薬品成分の検査結果

2017 年度から 2021 年度までに検査した製品群及び医薬品成分の検出検体数を表 2 に示す. また,検出された医薬品成分を表 3 に示す. 343 検体の検査を実施し,34 検体から医薬品成分が検出された.

各年度とも、医薬品成分が検出された製品群は男性機能向上が最も多く、107検体中29検体から医薬品成分が検出された.1 検体から複数の医薬品成分が検出されたものもあった.

2. 男性機能系健康食品から検出された医薬品成分

強壮効果を標ぼう・暗示する検体は、男性機能向上の製品群に分類される。検査を実施したところ、勃起不全治療薬として用いられているシルデナフィル及びタダラフィルの検出頻度が比較的高く、各年度とも、どちらか若しくは両方の成分が検出された。また、シルデナフィルやタダラフィルの構造の一部を変えた類似成分も散発的に検出された。

2017年度に検出されたデスカルボンシルデナフィル⁹⁾, 2019年度に検出されたピリミデナフィル¹⁰⁾及び2021年度に検出されたN-フェニルプロポキシフェニルカルボデナフィルは国内流通の健康食品から初検出された新規化合物であり、全てNMR及び単結晶X線構造解析法を用いて構造確認を行った。それぞれの構造式を図1に示す.

デスカルボンシルデナフィルは、シルデナフィルのピペラジン環が開裂した特徴を持ち、ピリミデナフィルは、シルデナフィルのピラゾール骨格が開裂し、さらにベンゼン環に結合しているエトキシ基がプロポキシ基に置換した化合物であった。ピリミデナフィルについては、海外において肺動脈性高血圧症の医薬品開発の中で、検討された化合物の一つとしての報告がある¹¹⁾.

N-フェニルプロポキシフェニルカルボデナフィルは、シルデナフィルのピペラジン環にベンゼン環が結合し、スルホニル基がカルボニル基に置換し、さらにピリミデナフィル同様に、エトキシ基がプロポキシ基に置換した化合物であった。N-フェニルプロポキシフェニルカルボデナフィルの分析データを図2及び図3に示す。LC/PDAスクリーニング条件で分析した際のUVスペクトルは、233 nm及び295 nm付近に吸収極大を示した。また、LC/MS条件で分析したMSスペクトルでは、ピペラジン環及びベンゼン環が脱離したと推測されるm/z 353のピーク、さらにプロピル基が脱離したと推測されるm/z 311のピークが認められた。

表 2. 検査した製品群と医薬品成分検出検体数*1の内訳

集川口 北火	検体数 (医薬品成分検出検体数)												
製品群	2017 年度		2018 年度		2019	2019 年度		2020年度		2021 年度		合計	
男性機能向上	17	(10)	20	(9)	18	(4)	29	(4)	23	(2)	107	(29)	
関節機能の維持・ 改善	10	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	10	(0)	
痛み・炎症の緩和	_*2	-	7	(0)	7	(0)	0	(0)	7	(0)	21	(0)	
骨・筋力サポート	4	(0)	4	(0)	7	(0)	0	(0)	5	(0)	20	(0)	
ダイエット効果	14	(0)	16	(0)	16	(0)	15	(0)	18	(1)	79	(1)	
女性向け*3	5	(0)	4	(0)	3	(0)	0	(0)	4	(0)	16	(0)	
発毛・育毛	3	(0)	5	(0)	4	(0)	0	(0)	6	(0)	18	(0)	
脳機能系*4	4	(0)	4	(0)	6	(0)	0	(0)	5	(0)	19	(0)	
健康茶	8	(0)	9	(0)	7	(0)	4	(0)	6	(1)	34	(1)	
その他	4	(1)	7	(1)	3	(0)	3	(1)	2	(0)	19	(3)	
合計検体数	69	(11)	76	(10)	71	(4)	51	(5)	76	(4)	343	(34)	

*1:医薬品医療機器等法違反として公表されたもの

*2:検査対象外

*3:2017年度までの製品群名バストアップ

*4:2017年度までの製品群名睡眠改善

表 3. 医薬品成分が検出された検体の製品群と含有医薬品成分

次 5. 包采品/0.7 / 次出 C / 0.7 C / (下 0.7 次品)						
年度	製品群	含有医薬品成分				
2017 年度	男性機能向上	シルデナフィル, タダラフィル, ジメチルジチオデナフィル, デスカルボンシル デナフィル				
	その他	イブプロフェン				
2018年度	男性機能向上	シルデナフィル,タダラフィル,ノルカルボデナフィル				
	その他	アデノシン三リン酸 (ATP)				
2019 年度	男性機能向上	タダラフィル, アミノタダラフィル, クロロプレタダラフィル, ピリミデナフィ				
		ル, イカリイン, マグノフロリン, ガンマブチロラクトン(GBL)				
	TT Id Ide Alexa					
2020 年度	男性機能向上	シルデナフィル,タダラフィル				
	その他	メラトニン				
2021 年度	男性機能向上	シルデナフィル, <i>N</i> -フェニルプロポキシフェニルカルボデナフィル				
	ダイエット効果	クロトリマゾール, センノシド A 及び B				
	健康茶	センナ葉 (センノシド A 及び B)				

シルデナフィル

Sildenafil

化学式: C₂₂H₃₀N₆O₄S

分子量:474.6

ピリミデナフィル

Pyrimidenafil

化学式: C₂₂H₃₂N₄O₄S

分子量:448.6

デスカルボンシルデナフィル

Descarbonsildenafil

化学式: C₂₁H₃₀N₆O₄S

分子量:462.6

N-フェニルプロポキシフェニルカルボデナフィル

N-Phenyl propoxyphenyl carbodenafil

化学式: C₂₉H₃₄N₆O₃ 分子量: 514.6

図1.シルデナフィル及び新規化合物の構造式

N-フェニルプロポキシフェニルカルボデナフィルは,海外でも健康食品からの検出事例が報告されていた¹²⁾.

そのほか、シルデナフィル類では、ジメチルジチオデナフィル及びノルカルボデナフィルが、タダラフィル類では、アミノタダラフィル及びクロロプレタダラフィルが検出されている。アミノタダラフィルとクロロプレタダラフィルは同一の検体から検出され、定量値はそれぞれ34 mg/錠と1 mg/錠であり、アミノタダラフィルの含量に比べてクロロプレタダラフィルの含量は微量であった。クロロプレタダラフィルについてはタダラフィルの合成中間体であるとの報告があり「3)、今回の検体においてもクロロプレタダラフィルは、合成中間体として存在していたものが取り除かれず検出されたものと推測される。また、この検体からは、マグノフロリン及びイカリインも検出され、インヨウカクの含有が疑われた「4)。

3. ダイエット系健康食品から検出された医薬品成分

痩身効果を標ぼう・暗示する検体は、ダイエット効果の製品群に分類される。2021 年度に検出されたセンノシドとクロトリマゾールは同一検体から検出されたものである。センノシドは、センナ等の瀉下作用を有する生薬に含有される成分であるが、クロトリマゾールは抗真菌薬として使用される医薬品成分である。ダイエット効果の製品群から、抗真菌薬が検出された理由については明らかとなっていな

いが、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の「健康食品」の安全性・有効性情報のホームページ ¹⁵⁾に おいても、2018 年度から 2021 年度までに、海外で、男性機能系健康食品からクロラムフェニコールが検出された事例や痛み止めを標ぼうする健康食品からテトラサイクリンが検出された事例が報告されている.健康食品の表示・広告内容とは結び付きにくい、抗真菌薬や抗菌薬の検出については、健康被害防止の観点からも引き続き注視していく必要がある.

4. その他の製品群から検出された医薬品成分

イブプロフェンは、2017 年度に、痛み止めを標ぼう・暗示する健康食品から検出され、その含量は 170 mg/カプセルであった。医療用イブプロフェンの用法用量は、消炎・鎮痛を目的として服用する場合、1日600 mg である ¹⁶. この検体に記載のあった摂取目安量(1 回 2 カプセル、6時間から 12 時間間隔)に従って喫食すると、医療用の用量を超えるイブプロフェンを摂取する可能性が示唆された。そのため、2018 年度以降は痛み・炎症の緩和の製品群を設け、痛み・炎症の緩和を標ぼう・暗示する健康食品に対して試買を開始し検査を行った。

アデノシン三リン酸(以下 ATP とする)は、結合する リン酸基の数で、アデノシン一リン酸(以下 AMP とする) 若しくはアデノシン二リン酸(以下 ADP とする)の形を

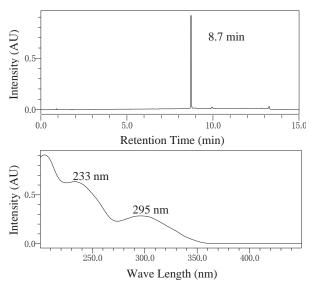


図 2. *N*-フェニルプロポキシフェニルカルボデナフィルの LC/PDA クロマトグラム及び UV スペクトル

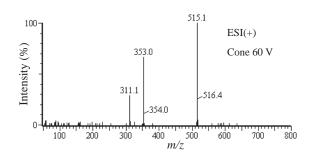


図 3. *N*-フェニルプロポキシフェニルカルボデナフィルの LC/MS スペクトル

とることが知られているが、例示通知では ATP のみが既存医薬品成分として規定されている。2018 年度に検出された ATP は、LC/PDA スクリーニング条件では、保持が弱く AMP 及び ADP との分離及び識別が困難であった。そのため、既存の分析条件 ¹⁷⁾を基に LC/PDA 分析を行ったところ AMP、ADP 及び ATP を良好に分離することができた ¹⁸⁾. それぞれのクロマトグラム及び分析条件を図 4 に示す.

メラトニンは、2020 年度に、グミキャンディから検出された。メラトニンは、海外においては健康食品に使用されることもあるが ¹⁹⁾、日本では例示通知の中で既存医薬品成分として規制されている成分である。検査の結果、メラトニン含量に 1 個当たり 1.5 mg から 3.7 mg とばらつきが見られ、メラトニンの分布について検討したところ、メラトニンがグミに練り込まれているのではなく、グミの外側に添加されたと推測される不均一な状態であることが明らかとなった ²⁰⁾.

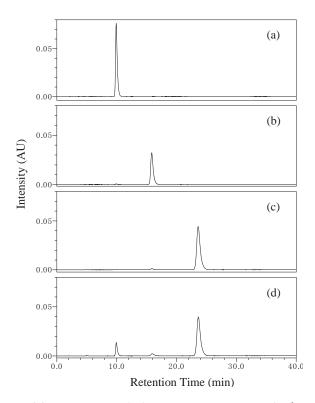


図 4. AMP, ADP 及び ATP の LC/PDA クロマトグラム及び分析条件

(a) AMP 標準溶液, (b) ADP 標準溶液, (c) ATP 標準溶液, (d) 試料溶液

分析条件

HPLC 装置: Waters Alliance e2695 (日本ウォーターズ株式会社製) , カラム: TSK-gel Amide-80 4.6 mm i.d.×250 mm 5 μ m (東ソー株式会社製) , 移動相: アセトニトリル/75 mmol リン酸二水素カリウム pH4.5 混液 (7:3) , カラム温度:25°C,流速 1.0 mL/min,検出波長:260 nm,注入量: 5 μ L

まとめ

健康食品 343 検体について検査を実施した結果,34 検体から医薬品成分が検出された.

当科の検査で検出された新規化合物については,LC/PDA,LC/MS,NMR 及び単結晶 X 線構造解析法による構造解析を実施し,デスカルボンシルデナフィル,ピリミデナフィル及び N-フェニルプロポキシフェニルカルボデナフィルであることを確定した.これらは,我々の検査結果を踏まえて例示通知の「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」に該当する医薬品成分として新たに規制された $^{21-22}$.

健康食品中の医薬品成分の検査においては、対象とすべき医薬品の種類が極めて多く、医薬品成分の構造類似体の検出や検体の広告・表示とかけ離れた薬効をもつ医薬品成分の検出の可能性も念頭に置いて実施しなければならない。そのために、日頃から国内外の情報を収集し、行政機関等との連携を深めながら検査に取り組むことが重要であると

考える.

謝辞 本検査を進めるにあたり、健康食品の試買調査を 実施された健康安全研究センター企画調整部健康危機管理 情報課、及び新規化合物の医薬品成分該当性の照会等を行っていただいた福祉保健局健康安全部薬務課に感謝申し上 げます。

文 献

 福祉保健局,生活文化局:平成29年度健康食品試買調 查結果,

https://www.metro.tokyo.lg.jp/tosei/hodohappyo/press/201 8/03/27/12.html (2022年11月30日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性がある)

福祉保健局,生活文化局:平成30年度健康食品試買調査結果,

https://www.metro.tokyo.lg.jp/tosei/hodohappyo/press/201 9/03/26/14.html (2022年11月30日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性がある)

 福祉保健局,生活文化局:令和元年度健康食品試買調 查結果,

https://www.metro.tokyo.lg.jp/tosei/hodohappyo/press/202 0/03/24/09.html (2022年11月30日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性がある)

4) 福祉保健局,生活文化局:令和2年度健康食品試買調 查結果,

https://www.metro.tokyo.lg.jp/tosei/hodohappyo/press/202 1/03/24/02.html (2022年11月30日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性がある)

5) 福祉保健局, 生活文化局: 令和3年度健康食品試買調 查結果,

https://www.metro.tokyo.lg.jp/tosei/hodohappyo/press/202 2/03/29/18.html (2022年11月30日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性がある)

- 6) 厚生省薬務局長:薬発第476号,無承認無許可医薬品の指導取締りについて,昭和46年6月1日.
- 7) 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長 : 薬生監麻発0331第9号,食薬区分における成分本質 (原材料)の取扱いの例示,令和2年3月31日.
- 8) 守安貴子,蓑輪佳子,岸本清子,他:東京都健安研セ 年報, **62**, 25–39, 2011.
- 9) 市川瑶子, 中嶋順一, 吉川晶子, 他: 食衛誌, **61**, 34-40, 2020.
- 10) Tachikawa, H., Nishiyama, R., Ichikawa, Y., et al.: Food Addit. Contam., Part A, 37, 2023–2032, 2020.
- 11) Wang, G., Liu, Z., Chen, T., et al.: J. Med. Chem., 55, 10540–10550, 2012.
- 12) Kee, C.L., Low, M.Y., Ge, X., : *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **209**, 114481–114486, 2022.
- 13) 合田幸広: 薬学雑誌, 134, 197-202, 2014.

- 14) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課:事務連絡, 医薬品の該当性について, 平成23年5月11日.
- 15) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所:「健康食品」の安全性・有効性情報, https://hfnet.nibiohn.go.jp/(2022年11月30日現在. な

お本URLは変更または抹消の可能性がある)

- 16) 一般財団法人日本医薬情報センター: JAPIC医療用医薬 品集普及新版2021, 206-207, 2021, 一般財団法人日本 医薬情報センター, 東京.
- 17) 東ソー株式会社: 東ソーHPLCアプリケーションデー タベース

https://www.separations.asia.tosohbioscience.com/applicat ions-database-jp (2022年11月30日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性がある)

- 18) 植村望美, 西山 麗, 立川 孟, 他:第56回全国薬事 指導協議会総会資料, 115-116, 2019.
- 19) 大塚邦子, 野村靖幸, 内田直樹, 他: 社会薬学, **33**, 21-29, 2014.
- 20) 植村望美, 西山 麗, 市川瑶子, 他:第58回全国薬事 指導協議会総会資料, 107-109, 2021.
- 21) 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長 : 薬生監麻発1101第2号, 食薬区分における成分本質 (原材料) の取扱いの例示の一部改正について, 令和 3年11月1日.
- 22) 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長 : 薬生監麻発1219第1号,食薬区分における成分本質 (原材料)の取扱いの例示の一部改正について,令和 4年12月19日.

Analytical Results of Pharmaceutical Adulterants in Health Foods (April 2017 - March 2021)

Rei NISHIYAMA^a, Yoko ICHIKAWA^a, Hiroko SHIODA^a, Atsuko SUZUKI^a, Yuki KOSUGI^a, Nozomi UEMURA^a, Hajime TACHIKAWA^a, Seiko SHIMIZU^a, Ikuo SUZUKI^a, Yuka MORIUCHI^a, Miki SATOH^a, Yasuhiro TAKAKU^a, Yuri MOTEKI^a, Kiyoko KISHIMOTO^a, Yoshimitsu ITO^a, Misako TAKAHASHI^a, Tomoko URADE^a, Junichi NAKAJIMA^a, Jin SUZUKI^a, Toshinari SUZUKI^a, Takako MORIYASU^b, and Akiko INOMATA^a

This article focuses on the inspection of pharmaceutical ingredients of health foods conducted from April 2017 to March 2021. Liquid chromatography with a photodiode array detector and gas chromatography with an electron ionization mass spectrometer were mainly used for sample testing. In addition, high-performance liquid chromatography with mass spectrometry, high-resolution mass spectrometry, nuclear magnetic resonance spectroscopy, or X-ray crystallography was performed when needed. Thirty-four pharmaceutical ingredients were detected in 343 samples. Three compounds similar to sildenafil in a sample exerting tonic effects were detected for the first time in Japan. From the structural analysis results, theses compounds were identified as descarbonsildenafil, pyrimidenafil, and *N*-phenyl propoxyphenyl carbodenafil, and were regulated as a pharmaceutical ingredient.

Keywords: health food, pharmaceutical ingredient, tonic effect, weight loss, LC/PDA, LC/MS, GC/MS, structural analysis

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,

^{3-24-1,} Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan

b Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, at the time when this work was carried out