

いわゆる健康食品からのシルデナフィル等医薬品成分の 検出事例について

Medical Substances such as Sildenafil Detected from Health Food Products in Hokkaido

平島 洸基 武内 伸治

Koki HIRASHIMA and Shinji TAKEUCHI

Key words : sildenafil (シルデナフィル) ; medical substances (医薬品成分) ; unapproved and unauthorized drugs (無承認無許可医薬品)

目 的

近年、食生活の多様化や生活習慣病の増加等により、国民の健康に対する関心は高まっている。健康の維持・増進を謳って販売されるいわゆる「健康食品」は、店頭販売やインターネットを介して国内に広く流通している。

一方で「健康食品」と称しながら、効果を高めるために医薬品成分を混入させた「無承認無許可医薬品」が存在する。無承認無許可医薬品は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」に基づく品質・有効性・安全性の確認がなされておらず、意図しない医薬品成分や不純物の摂取による健康被害をもたらす可能性があり問題となっている。無承認無許可医薬品の取り締まりに関しては、厚生労働省から各都道府県知事あてに通知されている¹⁾。当所では、道民の健康被害を防ぐ観点から北海道保健福祉部地域医療推進局医務薬務課及び道内各保健所と協力し、無承認無許可医薬品の試買検査や未承認医薬品の疑いがある製品の成分検査を行い、実際に医薬品成分を検出した例を報告してきた^{2,3)}。

本調査報告では、令和2年度に北海道で買い上げまたは収去した健康食品15製品について、近年国内外で検出事例のある無承認無許可医薬品17物質をLC-MS/MSを用いて測定した。その結果、2製品から勃起不全治療薬であるシルデナフィルが、うち1製品から解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェン及び糖尿病治療薬であるグリベンクラミドが検出されたためその詳細を報告する。

方 法

1. 試料

試料は道内で流通していた健康食品15製品であり、その表示から強壮作用を期待させるものが7製品、ダイエツ

ト効果を期待させるものが3製品、健康増進を期待させるものが5製品であった。製品の形状については、錠剤型が4製品、硬カプセル型が8製品、軟カプセル型が1製品、粉末状が2製品であった（図1）。

医薬品成分の標準品は6試薬メーカーによる17製品を用いた。Fenfluramine（フェンフルラミン）、Glibenclamide（グリベンクラミド）、Icariin（イカリイン）、N-Nitrosfenfluramine（N-ニトロソフェンフルラミン）、Sibutramine（シブトラミン）、Yohimbine（ヨヒンビン）は富士フイルム和光純薬(株)製を用いた。Hongdenafil（ホンデナフィル）、Nitrodenafil（ニトロデナフィル）、Sildenafil（シルデナフィル）、Vardenafil（バルデナフィル）、Xhantoanthrafil（キサントアントラフィル）はToronto Research Chemicals社製を用いた。Mazindol（マジンドール）、Orlistat（オーリスタット）はTOCRIS社製を用いた。4'-Hydroxyacetanilide（Acetaminophen, 4'-ヒドロキシアセトアニリドはアセトアミノフェンの別名）、Berberine Chloride Hydrate（ベルベリン塩化物水和物）は東京化成工業(株)製を用いた。Sennoside（センノシド）Aは松浦薬業(株)製を、Tadalafil（タダラフィル）はSanta Cruz Biotechnology社製を用いた。

2. 健康食品からの無承認無許可医薬品成分の抽出

試料からの成分抽出及び測定は、既報³⁾を参考に次のとおり行った。

1) 錠剤型試料、カプセル内容物及び粉末状試料

錠剤型試料やカプセル内容物は乳鉢で粉砕して均質化した後、約10 mg（軟カプセルの内容物は40 mg）を1.5 mL エッペンチューブに量り取った。富士フイルム和光純薬(株)製LC/MS用メタノールを試料10 mg（軟カプセルは40 mg）に対して1 mL 加えた。超音波抽出を15分間行い、1,000 × gにて10分間遠心分離を行い、上澄み液

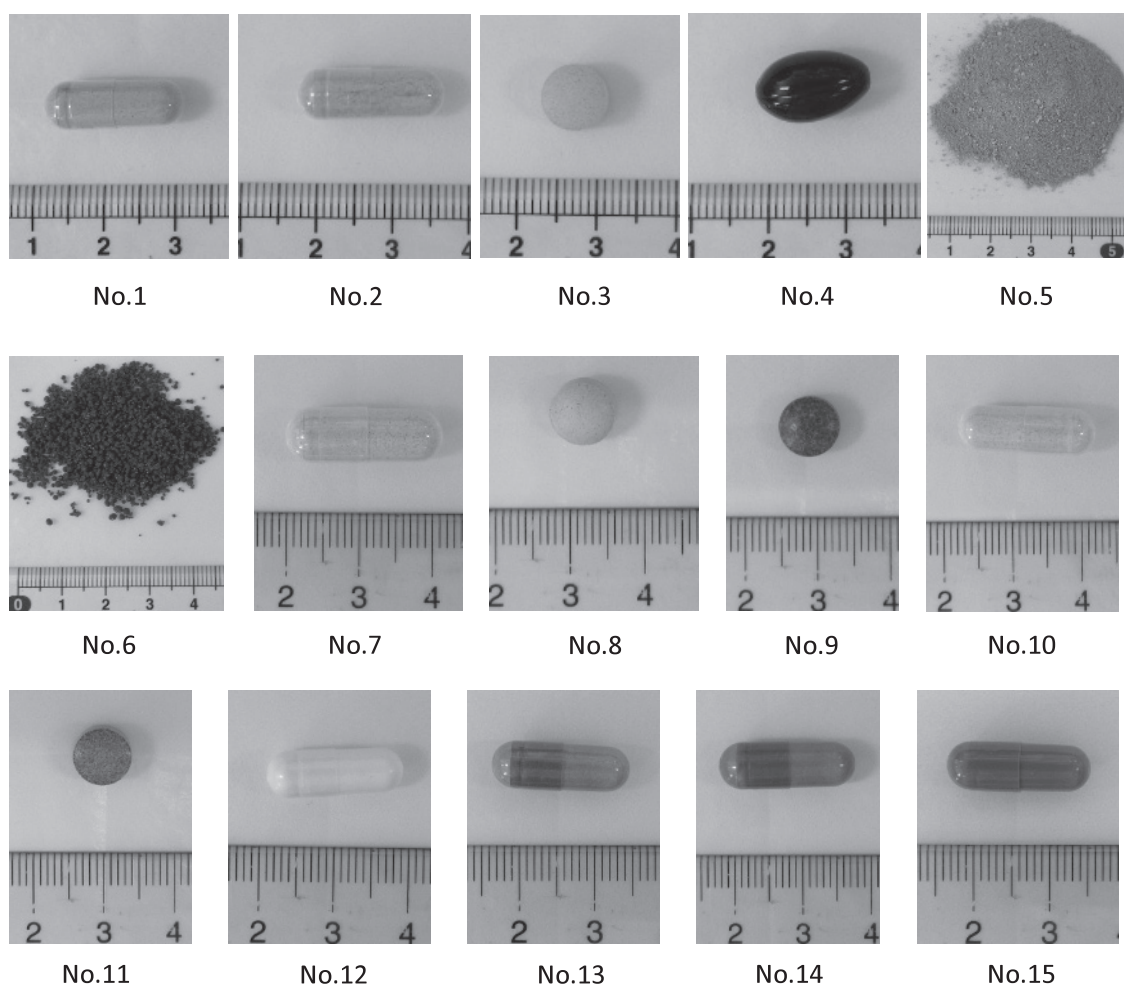


図1 健康食品 15 試料の写真

800 μ L を Merck Millipore 社製 Ultrafree - MC (0.45 μ m) を用いて遠心ろ過した。ろ液 70 μ L にメタノールを 630 μ L 加え（濃度が高いものについては適宜さらに希釈した）、LC-MS/MS の測定試料とした。

2) カプセル型試料（軟カプセルを含む）

中味の粉末は上記 1) の手順で前処理を行った。カプセル基材については、その 20 mg に対し、超純水 500 μ L の割合になるように 1.5 mL エッペンチューブにそれぞれを量り取った。超音波抽出を 60 分間行った後、メタノールで希釈し、遠心分離、上澄み液の遠心ろ過を行い、ろ液 150 μ L にメタノールを 450 μ L 加え、LC-MS/MS の測定試料とした。

3. LC-MS/MS 測定

LC-MS/MS 装置は島津製作所(株)製 LCMS-8030 を用いた。分析カラムは Waters 社製 Atlantis T3 5 μ m (ϕ 2.1 mm $\times$ 150 mm) を用い、試料の注入量は 10 μ L とした。

移動相は富士フィルム和光純薬(株)製 LC/MS 用超純水、ギ酸、アセトニトリルから調製した。溶液 A に 0.1% ギ酸、溶液 B に 0.1% ギ酸・アセトニトリル溶液を用いた。移動相の混合条件は、0～5 分は溶液 B の濃度を 5% に維持し、

50 分までに溶液 B の濃度を 5～100% に一定割合で増加させ、さらに 60 分まで溶液 B の濃度を 100% で維持させた。ポンプの流量は 0.2 mL/min、カラム温度は 40℃、ネブライザーガス流量は 3 L/min、DL 温度は 250℃、ヒートブロックは 400℃ に設定した。イオン化法はエレクトロスプレーイオン化法 (ESI)、測定モードは多重反応モニタリング (MRM) を用いた。各標準物質の標準溶液を用いて各種マスパラメータの検討を行い、最適な設定値を求めた (表 1)。

結果と考察

各標準物質のメタノール溶液を分析したところ、定量下限値は 0.3～10 ng/mL であった (表 1)。センノシド A については ESI ポジティブモードでピークが確認されなかったことから、ネガティブモードで測定を行った。粉碎等の前処理を行った試料を秤量し、メタノールを加えた際に 50 ng/mL となるように 50 μ g/mL 標準混合液を加えて添加回収試験を行い、試験対象物質が抽出されることを確認した。

健康食品試料の分析を行ったところ、試料 1 からシルデナフィル 30 mg、アセトアミノフェン 1.9 mg、グリベン

表 1 LC-MS/MS 分析の設定値

No.	化合物名	測定条件*	分子量	保持時間 (min)	プリカーサイオン (m/z)	プロダクトイオン (m/z)	コリジョンエネルギー (V)	定量下限値 (ng/mL)
1	4'-Hydroxyacetanilide	+	151.06	9.699	152.05	65.05	-31	3
2	Yohimbine	+	354.44	21.387	354.95	212.10	-25	1
3	Sennoside A	-	862.74	21.931	860.85	386.35	39	10
4	Mazindol	+	284.74	22.285	285.10	44.20	-27	0.3
5	Vardenafil	+	488.61	22.665	489.25	151.20	-46	1
6	Fenfluramine	+	231.26	22.923	232.20	159.05	-24	0.3
7	Hongdenafil	+	466.27	23.268	467.25	111.20	-45	1
8	Berberine chloride hydrate	+	336.12	23.938	336.05	320.05	-37	1
9	Sildenafil	+	474.58	24.309	475.25	100.20	-31	3
10	Icariin	+	676.67	25.466	677.00	531.30	-16	1
11	Sibutramine	+	279.58	26.970	280.20	125.15	-24	0.3
12	Tadalafil	+	389.41	29.207	390.15	262.10	-37	10
13	Xanthoanthrafil	+	389.16	29.769	390.15	151.10	-16	0.3
14	Glibenclamide	+	494.00	34.574	493.85	168.95	-17	1
15	Nitrodenafil	+	357.36	34.988	358.05	284.00	-32	0.3
16	N-Nitrosofenfluramine	+	260.11	35.286	261.15	159.15	-25	3
17	Orlistat	+	495.73	48.586	496.40	114.20	-35	10

*: ESI ポジティブモード (+)、ネガティブモード (-)

表 2 1 日最大摂取量あたりの医薬品成分の含有量 (mg)

No.	化合物名	試料番号、剤形、期待される効果														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
		HC Eng	HC Eng	Tab Hea	SC Hea	Pow Hea	Pow Hea	HC Eng	Tab Eng	Tab Slm	HC Eng	Tab Slm	HC Slm	HC Hea	HC Eng	HC Eng
1	4'-Hydroxyacetanilide	1.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	Yohimbine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	Sennoside A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4	Mazindol	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	Vardenafil	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	Fenfluramine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7	Hongdenafil	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8	Berberine chloride hydrate	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
9	Sildenafil	30	ND	ND	ND	ND	ND	44	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
10	Icariin	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
11	Sibutramine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
12	Tadalafil	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
13	Xanthoanthrafil	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
14	Glibenclamide	0.005	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
15	Nitrodenafil	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
16	N-Nitrosofenfluramine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
17	Orlistat	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

HC: Hard capsule, SC: Soft capsule, Tab: Tablet, Pow: Powder, Eng: Energetic, Slm: Slimming,

Hea: Health promotion, ND: not detected

クラミド 0.005 mg が、試料 7 からシルデナフィル 44 mg が検出された (いずれも想定される 1 日あたりの最大摂取量に換算した値、表 2)。試料 1 の原材料は雪蓮花や蔵紅花といった漢方に用いられる植物のみの記載であり、試料 7 はカプセル試料のみの状態であり原材料の詳細は不明であったが、2 製品共に強壯作用を期待させる製品として販売されていた。シルデナフィルは、国内ではそのクエン酸

塩が勃起不全や肺動脈性高血圧症の治療薬として用いられる一方で、血管拡張作用による血圧の低下やショック等の副作用が懸念され、硝酸剤や一酸化窒素供与剤とは併用禁忌となっている⁴⁾。今回検出されたシルデナフィルの 30～44 mg という値は、成人男性への 1 日投与量 (勃起不全治療薬として 25～50 mg) に匹敵する量であり⁴⁾、服用すればシルデナフィルの薬理作用が表れる可能性が高い。特に

強壯作用を標ぼうする健康食品からのシルデナフィル及び同様の効能を示すタダラフィルの検出事例は近年でも国内で散見されており^{5,6)}、今後も無承認無許可医薬品の監視を続けていく必要がある。

アセトアミノフェンは解熱鎮痛薬として、非ステロイド性抗炎症薬と比べ抗炎症作用が少なく副作用の起こりにくい薬として広く用いられるが、誤った使用法は肝障害等のリスクを伴う。他の風邪薬との併用による意図しない重複摂取や、アルコール類との同時摂取は肝障害のリスクを増加させるとされており⁴⁾、注意が必要である。グリベンクラミドはランゲルハンス島β細胞からのインスリン分泌を促進する作用を有し、糖尿病治療薬として用いられる。意図しない摂取は重篤な低血糖等の副作用の原因となるほか、肝障害・腎障害やインスリン依存性糖尿病の患者に対しては投与が禁止されている⁴⁾。今回試料1から検出されたアセトアミノフェン1.9 mg及びグリベンクラミド0.005 mgという値は、成人への一般的な1回投与量（アセトアミノフェン300～1000 mg、グリベンクラミド1.25～2.5 mg）⁴⁾と比較して微量であり、摂取による影響は限定的と考えられた。本結果を受け、北海道は試料1及び試料7それぞれの販売業者に対し、販売の中止及び回収を指示した。

なお、今回対象とした15試料について既報の手順^{7,8)}に基づきGC-MS/MS及びLC-QTOF/MSを用いたノンターゲット測定を行い、シルデナフィル、アセトアミノフェン、グリベンクラミド以外の医薬品成分及び類縁体が検出されないことを確認した。

要 約

北海道内で流通する健康食品製品について令和2年度の無承認無許可医薬品試買・収去検査を行った。強壯効果、瘦身効果、健康増進効果を期待させる15製品について17物質の測定を行ったところ、2製品からシルデナフィルが検出され、うち1製品からはアセトアミノフェン及びグリ

ベンクラミドが微量検出された。2製品から検出されたシルデナフィルを1日摂取量に換算すると、成人が医薬品として用いる際の1回摂取量に匹敵する量であった。特に強壯効果を標ぼうする健康食品については、シルデナフィルや類縁体の混入を注意深く監視していく必要がある。

風邪薬に用いられるアセトアミノフェン及び糖尿病治療薬として用いられるグリベンクラミドは、今回検出された量は医薬品としての摂取量と比較すると微量であり、摂取による影響は限定的と考えられた。

本調査にご協力、ご支援をいただきました北海道保健福祉部地域医療推進局医務薬務課及び関係保健所の担当者の方々に深謝します。

文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ：無承認無許可医薬品の指導取締りについて、<https://www.mhlw.go.jp/content/000658257.pdf>（確認：2022年5月30日）
- 2) 平間祐志，林 隆章，兼俊明夫：健康食品中に含まれるシルデナフィルの検出・定量。道衛研所報，**56**，57-60（2006）
- 3) 武内伸治，高橋正幸，小島弘幸：平成28年度の無承認無許可医薬品試買検査について。道衛研所報，**67**，9-13（2017）
- 4) 高久史磨，矢崎義雄：治療薬マニュアル2022。医学書院，東京，2022
- 5) 東京都ホームページ：医薬品成分を含有する製品の発見について，<https://www.metro.tokyo.lg.jp/tosei/hodohappyo/press/2021/07/09/11.html>（確認：2022年5月30日）
- 6) 厚生労働省ホームページ：健康食品買い上げ検査の結果について，<https://www.mhlw.go.jp/content/11126000/000887505.pdf>（確認：2022年5月30日）
- 7) 武内伸治，高橋正幸，藤本 啓，佐藤正幸，小島弘幸：危険ドラッグ検査の化学分析を補完する薬物受容体アッセイ及び植物片DNA解析の有用性評価。北海道公衆衛生学雑誌，**32**，98-103（2018）
- 8) 武内伸治，高橋正幸，藤本 啓：2018年の無承認無許可医薬品試買検査（北海道）。第56回全国衛生化学技術協議会年會講演集，274-275（2019）