

いわゆる健康食品の薬事法違反事例について —平成19年度—

佐久川さつき, 大城直雅

Analysis of Illegal Supplements Containing Pharmaceutical Ingredient in 2007

Satsuki SAKUGAWA and Naomasa OSHIRO

要旨：平成19年度に当研究所に持ち込まれた薬事法違反疑いの健康食品等について検査したところ、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、リドカイン、ヨヒンビン）が検出されたので、その概要について報告する。

Key words：医薬品成分pharmaceutical ingredient, 健康食品health food, 薬事法Pharmaceutical Affairs Law, シルデナフィルsildenafil, バルデナフィルvardenafil, タダラフィルtadalafil, リドカインlidocaine, ヨヒンビンyohimbine.

I はじめに

近年、国民の健康志向の高まりから、多種多様の健康食品が流通している。健康食品は医薬品とは異なり、健康の維持に資する食品である。しかし、健康食品と称して医薬品成分を含有するものや薬効を標榜したものがあり、これらは無承認無許可医薬品として薬事法に抵触する。国および都道府県では、その対策として買い上げ調査、広告監視等を実施しているところである。平成19年度に、当研究所に持ち込まれた薬事法違反疑いの健康食品等について検査したところ、医薬品成分が検出されたので、その概要について報告する。

II 方法

1. 違反事例の概要

平成19年度中の薬事法違反事例は以下のとおり、4件であり、これらによる健康被害は報告されていない。

(1) 事例1

健康食品販売業者Aが、PTP包装された健康食品を県外の健康食品販売業者から購入し、県内で紙箱包装し、店舗にて個人に販売していた。平成19年6月、長野県からの通報により判明した。

(2) 事例2

健康食品販売業者Bが、アルミ包装された健康食品を台湾から輸入し、県内で紙箱包装し、県外の健康食品

販売業者等と県内の薬局等に卸売りをした。平成19年7月、大阪府からの通報により判明した。

(3) 事例3

輸入販売業者Cが、健康食品を中国から輸入し、インターネット上で広告し、店頭にて個人に販売していた。平成19年7月、インターネット上の広告調査により探知した。

(4) 事例4

健康食品販売業者Dが、他人名義で県外の個人輸入代行業者をとおして海外から数種類の健康食品等を輸入し、地元新聞に勃起不全治療薬の名称などを列挙して個人輸入代行の広告をした。携帯電話で注文をうけ、客の指定する場所に配達し、販売していた。平成19年7月、新聞広告の監視により発見した。

2. 検体

薬務衛生課薬事監視員が、健康食品販売業者4者から計13品の健康食品等を収去した（表1）。

3. 検査項目

検査項目は、収去した健康食品の広告内容、類似食品の過去の違反事例などを参考にシルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、リドカイン、または、ヨヒンビンとした（表1）。

表 1. 検体品名, 剤形, 検査項目等一覧

検体番号	事例	検体品名	剤形	検査項目
1	1	昇龍	カプセル剤	シルデナフィル
2	2	パルミナ	カプセル剤	タダラフィル
3	3	賽力宝	カプセル剤	タダラフィル
4	4	威龍	カプセル剤	シルデナフィル, タダラフィル, バルデナフィル
5	4	超威龍	カプセル剤	シルデナフィル, タダラフィル, バルデナフィル
6	4	Viagra	錠剤	シルデナフィル, タダラフィル, バルデナフィル
7	4	Cialis	錠剤	シルデナフィル, タダラフィル, バルデナフィル
8	4	威哥王	錠剤	シルデナフィル, タダラフィル, バルデナフィル
9	4	CAVERTA	錠剤	シルデナフィル, タダラフィル, バルデナフィル
10	4	LEVITRA	錠剤	シルデナフィル, タダラフィル, バルデナフィル
11	4	ALXANDER THE GRATE SOLUTION	スプレー	リドカイン
12	4	HERBAL VIRILITY	錠剤	ヨヒンビン
13	4	HERBAL VIVID	錠剤	ヨヒンビン



図 1. 検体の容器包装

番号は事例番号である。

4. 検査方法

検査項目のうち, シルデナフィル, タダラフィル, バルデナフィルは厚生労働省通知「シルデナフィル, タダラフィル, バルデナフィルの迅速分析法」¹⁾に準じて行った. リドカイン, ヨヒンビンは同通知法¹⁾を一部改編して行った.

(1) シルデナフィル, タダラフィル, バルデナフィル

1) 標準品

シルデナフィルはバイアグラ®錠50mg(ファイザー(株)製)2錠を粉砕して, 1錠分をはかり取り, バルデナフィルはレビトラ®錠10mg(バイエル薬品(株)製)4錠を粉砕して, 2錠分をはかり取った. それぞれに1%ギ酸水溶液/アセトニトリル(1:4)混液を加え, 5分間超音波抽出を行った. 次に遠心分離(2,000rpm, 10分間)を行い, 上澄をメンブランろ過(DISMIC-13HP PTFE0.45um)したものを標準原液とした.

タダラフィルは国立医薬品食品衛生研究所から分与し

表 2. 検体採取量と抽出液量

検体番号	検体採取量	抽出液量
1	200mg	2ml
2	486mg	10ml
3	99.4mg	2ml
4	223mg	5ml
5	99.8mg	2ml
6	596mg	10ml
7	316mg	10ml
8	717mg	10ml
9	603mg	10ml
10	156mg	10ml

ていただいた粉末10mgを, 1%ギ酸水溶液/アセトニトリル(1:4)混液10mlに溶解し, 標準原液とした.

2) 抽出

カプセル剤はその内容物を, また, 錠剤は乳鉢で粉砕し, 均一化した試料に, 標準品と同様に1%ギ酸水溶液/アセトニトリル(1:4)混液を加え, 5分間超音波抽出を行った. 次に遠心分離(2,000rpm, 10分間)を行い, 上澄をメンブランろ過(DISMIC-13HP PTFE0.45um)したものを試料原液とした(表2).

3) 分析

試料原液を移動相A(アセトニトリル/5mMギ酸アンモニウム(pH3.5) (1:3))で適宜希釈し, これの1mlずつをとり, それぞれ内標準液(オキサゼパム1mg/mlメタノール溶液) 100ulを加え, 移動相Aで全量10mlにした溶液を試料溶液とした.

標準原液を移動相Aで希釈した標準溶液と試料溶液5ulについて, 表3に示す条件により, LC/PDA/MSで測定し, 保持時間, UVスペクトルおよびマススペクトルを

比較した。また、試料溶液と内標物質のピーク面積比と別に測定した標準溶液の検量線をもとに、濃度を求めた。

(2) リドカイン

1) 標準品

標準品は和光純薬(株)製、リドカイン(生化学用)を使用した。リドカイン100mgを移動相(5mMギ酸アンモニウム(pH3.5)/アセトニトリル(85:15))に溶解し、100mlに調製したものを標準原液とした。この溶液を移動相で適宜希釈して検量線用標準溶液を調製した。

2) 試験溶液の調製

検体11は溶液であったため、100μlをはかり取り、移動相を加えて10mlに調製したものを良く攪拌し、5分間の超音波処理を2回行った。この液1mlをとり、移動相

表 3. 分析条件(シルデナフィル,タダラフィル,バルデナフィル)

装置: Agilent 1100 LC/MSD
カラム: Cadenza CD-C18 2.0 × 150mm, 3μm
移動相 A: アセトニトリル / 5mM ギ酸アンモニウム(pH3.5) (1:3)
移動相 B: アセトニトリル
A : B : 100 : 0(0 - 3min) - 3%/min - 70 : 30B%(13 - 30min)
流速: 0.3ml/min
PDA: 測定波長 290nm
イオン化: ポジティブモード
SCAN モード: m/z50 ~ 600
SIM モード: m/z475(シルデナフィル[M+H] ⁺)
m/z489(バルデナフィル[M+H] ⁺)
m/z390(タダラフィル[M+H] ⁺)
m/z287(内標[M+H] ⁺)
フラグメンター電圧: ① 230V, 140V ② 350V

表 4. 分析条件(リドカイン)

装置: Agilent 1100 LC/MSD
カラム: Cadenza CD-C18 2.0 × 150mm, 3μm
移動相: 5mM ギ酸アンモニウム(pH3.5)/アセトニトリル (85 : 15)
流速: 0.3 ml/min
注入量: 5 ul
PDA: 測定波長 210 nm
イオン化: ポジティブモード
SCAN モード: m/z 50 ~ 600
SIM モード: m/z 235.3 ([M+H] ⁺)
フラグメンター電圧: ① 100 V, ② 230 V

で10mlに調製した。

3) 分析

LC/PDA/MSによる測定条件を表4のとおり改編し、UVスペクトルおよびマスマスペクトルを比較した。また、試料溶液のピーク面積比と別に測定した標準溶液の検量線をもとに、濃度を求めた。

(3) ヨヒンビン

1) 標準品

標準品は和光純薬(株)製、塩酸ヨヒンビン(試薬一級)を使用した。塩酸ヨヒンビン110.3mg(ヨヒンビン100mgを相当)を移動相(5mMギ酸アンモニウム(pH3.5)/アセトニトリル(85:15))に溶解し100mlに調製したものを標準原液とした。この溶液を移動相で適宜希釈して検量線用標準液を調製した。

2) 抽出溶液の検討

適切な抽出液を選定するために、表7に示す各抽出液について抽出効率を確認した。検体12の粉碎物を 100mgずつはかり取り、各抽出液を加え、5分間の超音波抽出を2回行った。遠心分離(2,000 rpm, 10min)を行い、上澄に移動相を加え、全量20mlに調製し、それぞれのピーク面積を比較した。

3) 検体の測定

検体12および13それぞれの粉碎物 100mgに抽出液(1%ギ酸/アセトニトリル(1:1)) 4mlを加え混和した後、5分間の超音波抽出を2回行った。遠心分離(2,000 rpm, 15分)後、上清1mlに移動相4mlを加え、メンブレンろ過したものを測定に供した。なお、検体12については、添加回収試験で測定した無添加試料の値を測定値とした。

確認試験として、定量用に調製した溶液を用い、別に分析した標準品の保持時間、UVスペクトルおよびマスマスペクトルを比較した。

表 5. 分析条件(ヨヒンビン)

装置: Agilent 1100 LC/MSD
カラム: Cadenza CD-C18 2.0 × 150mm, 3μm
移動相: 5mM ギ酸アンモニウム(pH3.5)/アセトニトリル (85 : 15)
流速: 0.3 ml/min
注入量: 5 ul
PDA: 測定波長 290 nm
イオン化: ポジティブモード
SCAN モード: m/z 50 ~ 600
SIM モード: m/z 355.5 ([M+H] ⁺)
フラグメンター電圧: ① 150 V, ② 350 V

III 結果および考察

1. シルденаフィル, タダラフィル, バルденаフィル

検体番号1, 4~9からシルденаフィルが検出され, その含量は1製剤あたり12.4mg~95.0mgであった. 検体番号2, 3からタダラフィルが1カプセルあたり8.0mg, 39.9mg検出され, 検体10からバルденаフィルが1錠あたり19.5mg検出された(表6). 標準品と検体2, 4および10のクロマトチャートを図3~図6に示した.

シルденаフィル, タダラフィル, バルденаフィルは薬事法に基づく承認をうけた処方せん医薬品(勃起不全治療薬)であり, それぞれ「バイアグラ®錠」, 「シアリス®錠」, 「レビトラ®錠」として販売されている. 医薬品としての用法用量は, シルденаフィルでは1日1回25mg, 最大量50mgであり²⁾, タダラフィル及びバルденаフィルは1日1回10mg, 最大量50mgである^{3,4)}. 主な副作用は, シルденаフィルでは頭痛, ほてり, 視覚障害など, タダラフィルでは頭痛, 潮紅, ほてり, 消化不良など, バルденаフィルではほてり, 頭痛, 鼻閉, 心悸亢進などがあるが, 特にこれらに共通して「硝酸剤あるいは一酸化窒素供与剤(ニトログリセリン, 亜硝酸アミル, 硝酸イソソルビット, ニコランジル等)との併用により降圧作用が増強し, 過度に血圧を下降させること」が警告されている^{2,3,4)}. 検出された成分の含量は, ほぼ全ての検体において医薬品と同等以上であり, 成分による副作用などの健康被害が発現する危険性があった.

検体7はその容器に「Cialis tadarafil 20mg」と記載されており, タダラフィルが検出されると予想したが, 実際にはシルденаフィルが検出された. 検体7とシアリス®錠を比較すると, 錠剤は外観上非常によく似ており,

包装のデザインは類似していた(図2). この検体は健康食品販売業者Dが個人輸入代行により入手したものであり, シアリス®錠の偽造品であると考えられる.

2. リドカイン

検体11からリドカインが91.1mg/ml検出された(表6). 標準品と検体11のクロマトチャートを図7~図10に示した.

リドカインは, 医薬品として使われており, その適応は, 表面麻酔, 期外収縮, 発作性頻拍, 抗生物質等の筋肉注射時の疼痛緩和などであり, 各種の剤形がある⁵⁾. 噴霧剤としては「キシロカイン®ポンプスプレー8%」があり, リドカインが80mg/ml含まれており, その用法用量は表面麻酔として8~40mg(1~5回の噴霧)となっている. 副作用は徐脈, 血圧低下, 呼吸抑制などのショック, 意識障害, 振戦, 痙攣などがある⁶⁾.

検体11の容器包装には, 使用方法などは記載されていないが, 広告などから表面麻酔作用を期待して含有されていると考えられ, 副作用などの健康被害が発生するおそれがあった.

3. ヨヒンビン

(1) 抽出液の検討

各抽出液による分析結果を表7に示す. 抽出液5が, 検体中のヨヒンビンのピーク面積が最大であったが, 移動相で希釈した際に不溶物が大量に析出し, メンブレンろ過後も濁りが確認された. 一方, 抽出液3および4では, 抽出液5に比較して抽出効率は93.9%, 94.7%と多少減少するものの希釈後の濁りもなく, 抽出液量を2倍にしても抽出効率の変動が見られなかったため, 本試験

表 6. 検査結果

検体番号	検出された医薬品成分名	含有量
1	シルденаフィル	60.0mg/カプセル
2	タダラフィル	8.0mg/カプセル
3	タダラフィル	49.9mg/カプセル
4	シルденаフィル	30.0mg/カプセル
5	シルденаフィル	12.4mg/カプセル
6	シルденаフィル	95.0mg/錠
7	シルденаフィル	75.0mg/錠
8	シルденаフィル	44.1mg/錠
9	シルденаフィル	42.6mg/錠
10	バルденаフィル	19.5mg/錠
11	リドカイン	91.1mg/ml
12	ヨヒンビン	0.74mg/錠
13	ヨヒンビン	1.04mg/錠

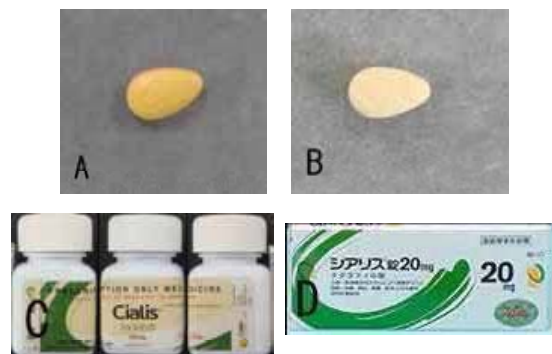


図 2. 検体 7 とシアリス®錠の比較

A: 検体 7 B: シアリス®錠 20mg

C: 検体 7 の容器包装 D: シアリス®錠 20mg 外箱

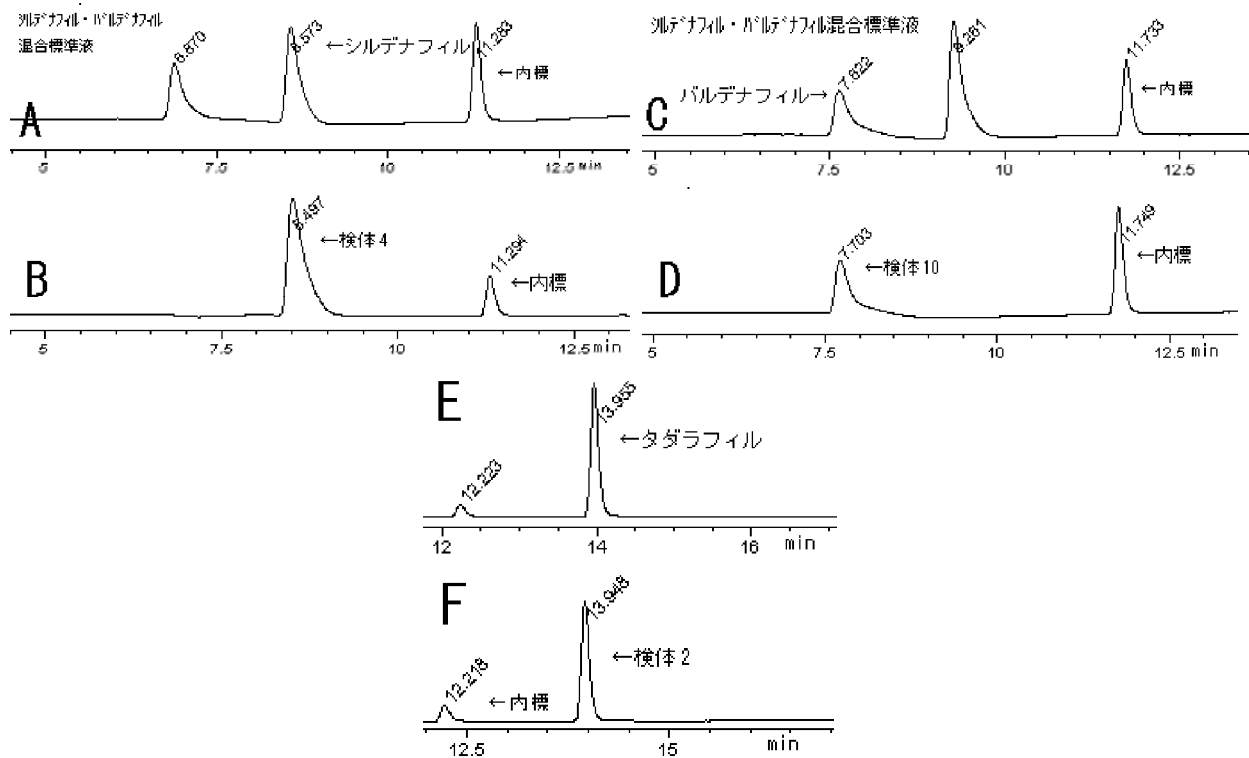


図 3. 標準品と検体のクロマトグラム (PDA)

A: シルденаフィル, B: 検体 4, C: パルデナフィル, D: 検体 10, E: タダラフィル, F: 検体 2

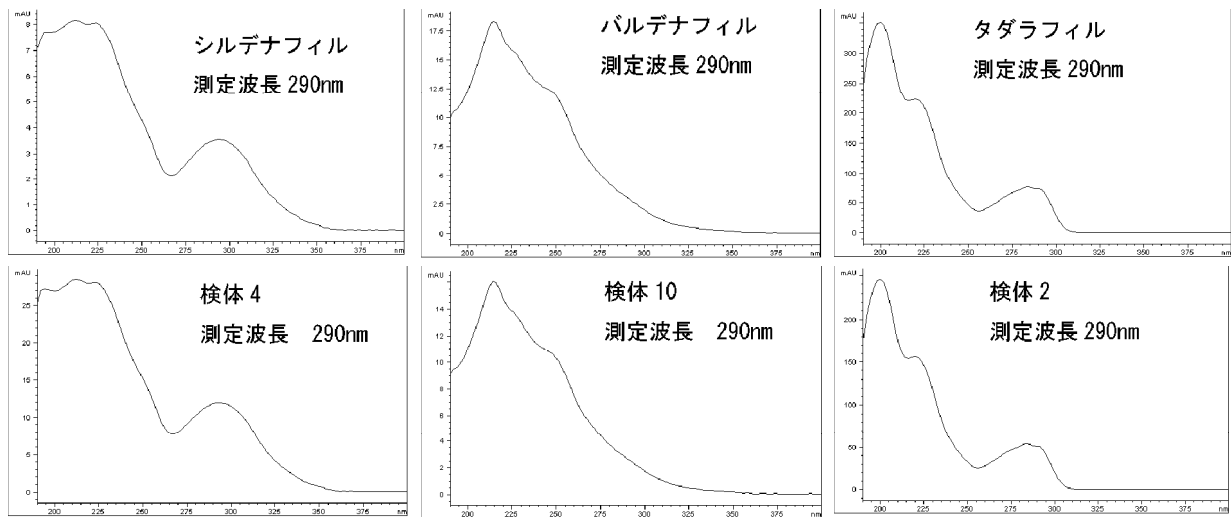


図 4. 標準品と検体の UV スペクトル

上段(左): シルденаフィル, 上段(中): パルデナフィル, 上段(右): タダラフィル
 下段(左): 検体 4, 下段(中): 検体 10, 下段(右)検体 2

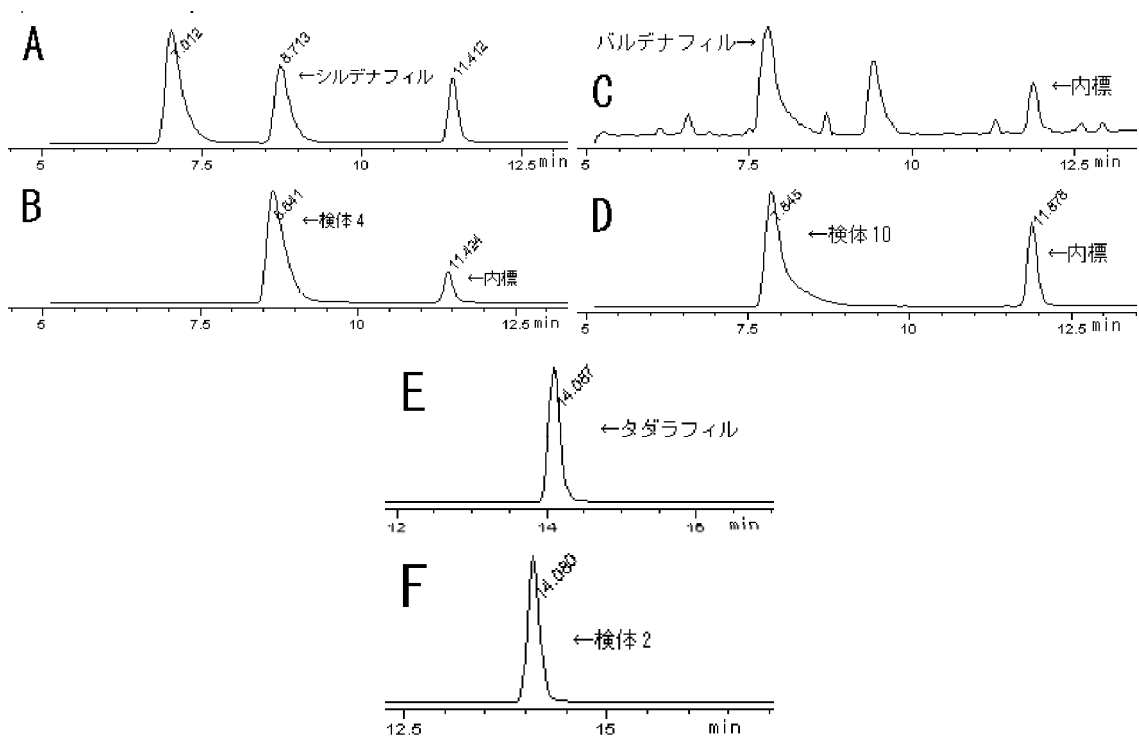


図 5. 標準品と検体のクロマトグラム (MS)

A: シルденаフィル, B: 検体 4, C: パルデナフィル, D: 検体 10, E): タダラフィル, F: 検体 2

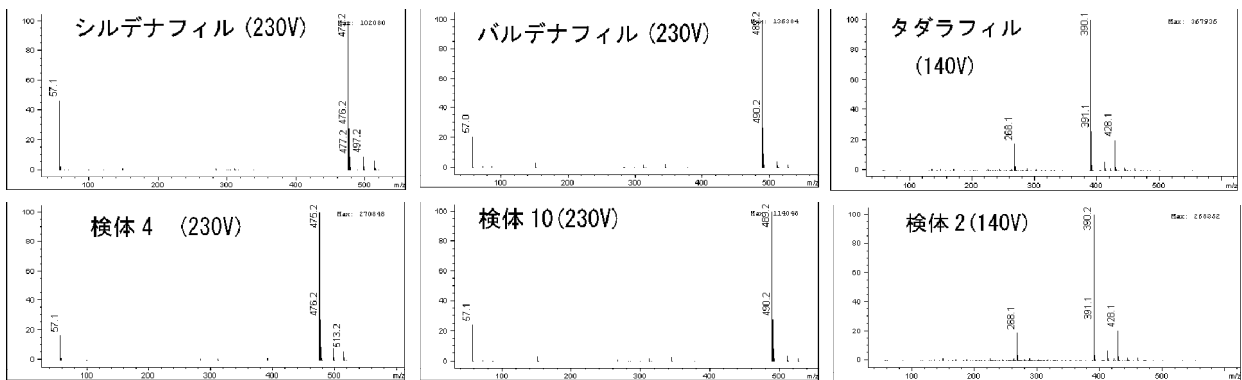


図 6. 標準品と検体の MS スペクトル

上段(左): シルденаフィル, 上段(中): パルデナフィル, 上段(右): タダラフィル
 下段(左): 検体 4, 下段(中): 検体 10, 下段(右)検体

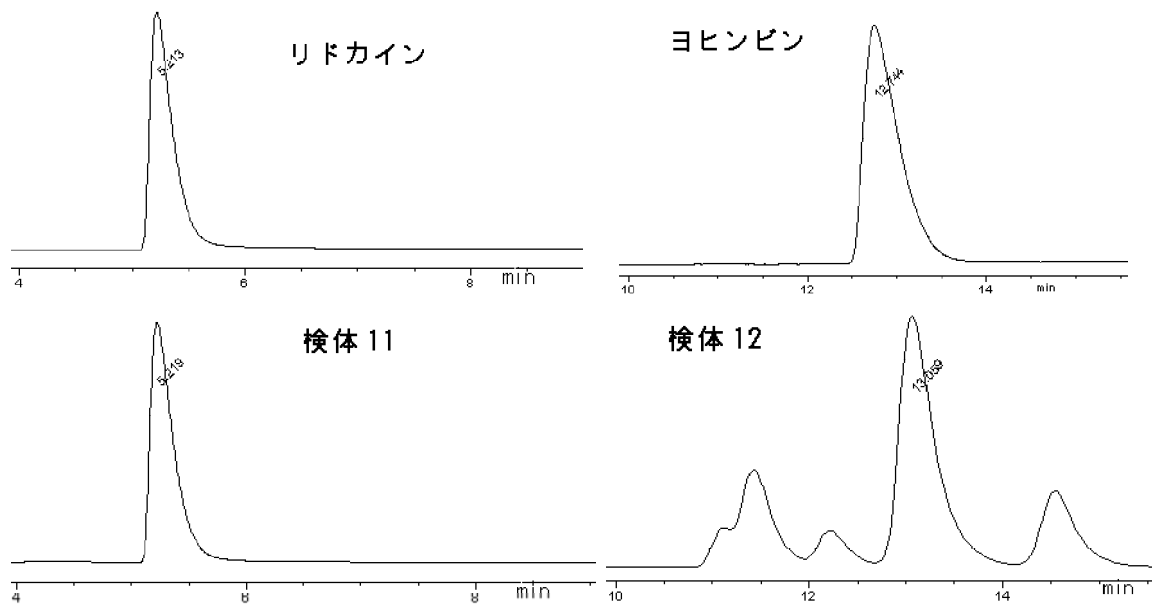


図 7. 標準品と検体のクロマトグラム (PDA)

上段(左): リドカイン, 上段(右): ヨヒンビン, 下段(左): 検体 11, 下段(右)検体 12

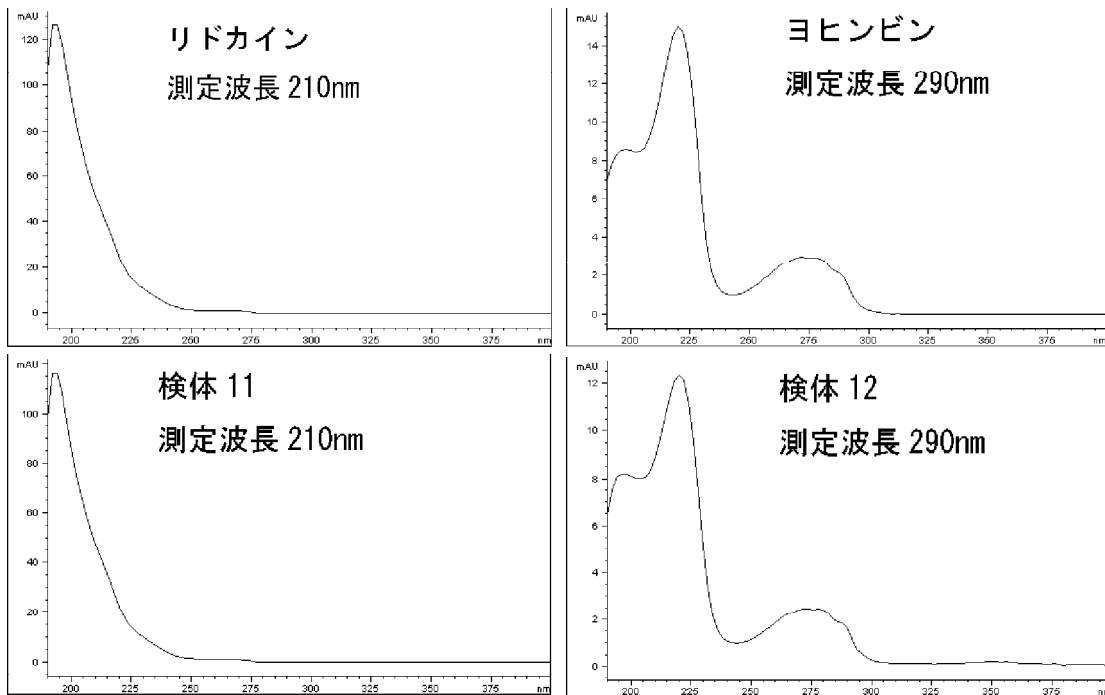


図 8. 標準品と検体の UV スペクトル

上段(左): リドカイン, 上段(右): ヨヒンビン, 下段(左): 検体 11, 下段(右)検体 12

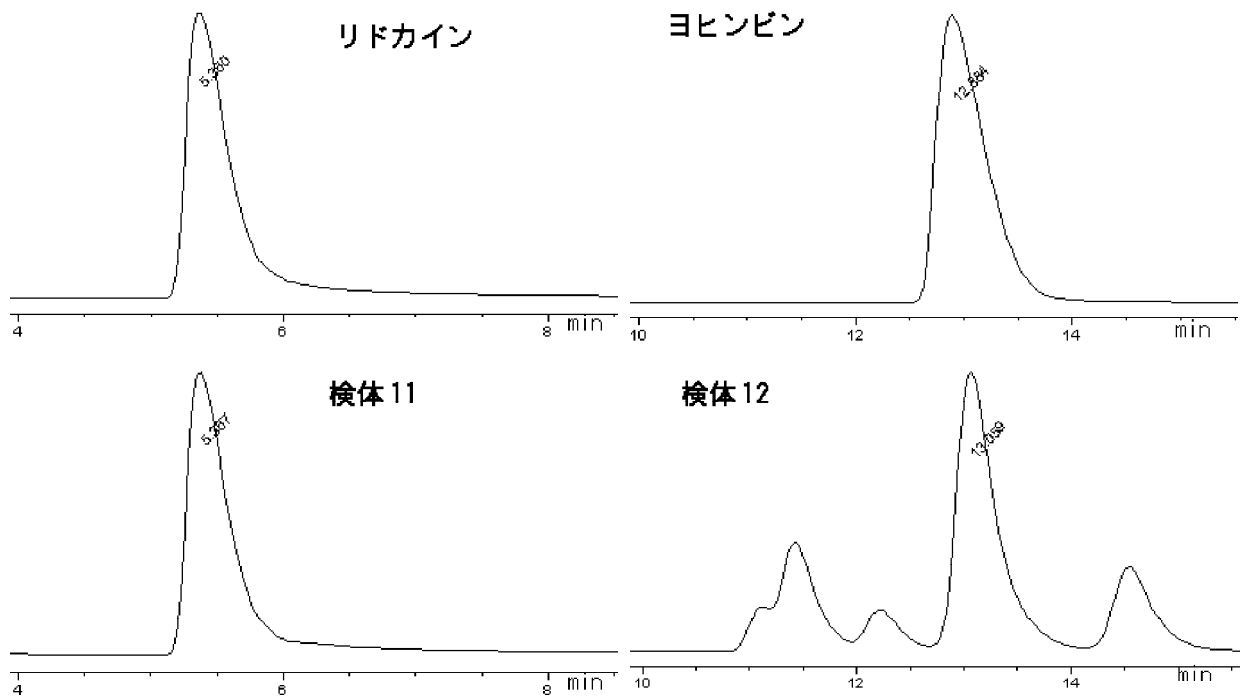


図9. 標準品と検体のクロマトグラム (MS)

上段(左): リドカイン, 上段(右): ヨヒンビン, 下段(左): 検体11, 下段(右)検体12

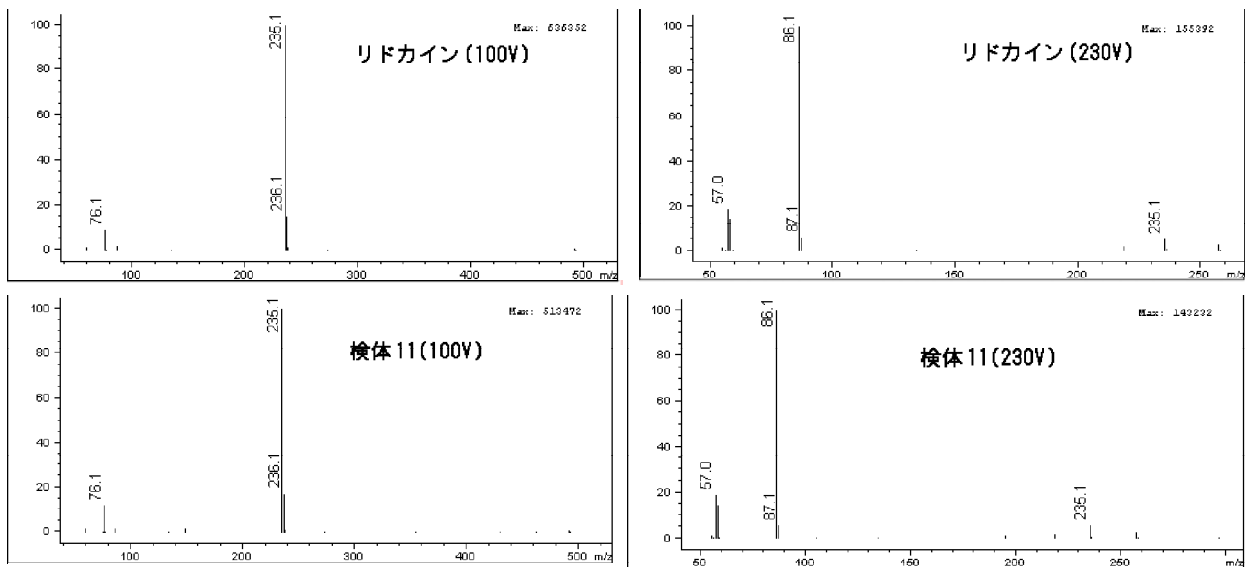


図10. リドカイン標準品(上)と検体11(下)のMSスペクトル

効性，安全性等について本邦の薬事関係法令に基づく確認がされていない。このような健康食品等を医師の指示を受けずに，安易に摂取した場合，重大な健康被害を引き起こす危険性が高い。今後も，健康被害の未然防止のため，無承認無許可医薬品対策を継続する必要がある。

IV まとめ

1. 取去された健康食品等から，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，リドカイン，ヨヒンビン）が検出され，その成分含量は，ほとんどの検体において医薬品と同等以上であり，副作用などの健康被害が発現する危険性があった。
2. リドカインおよびヨヒンビンについて，厚生労働省通知「シルデナフィル，タダラフィル，バルデナフィルの迅速分析法」¹⁾を一部改編し，分析することができた。

<謝辞>

今回の分析を実施するにあたり，標準品を提供していただいた国立医薬品食品衛生研究所 鎌倉浩之氏に深く感謝申し上げます。

V 参考文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課(2005) シルデナフィル，バルデナフィル及びタダラフィルの迅速分析法について。平成17年8月25日，薬食監麻発第0825002号
- 2) ファイザー株式会社(2008) 添付文書。バイアグラ[®]25mg/バイアグラ[®]錠50mg，第14版
- 3) 日本イーライリリー株式会社(2008) 添付文書。シアリス[®]錠5mg/シアリス[®]錠10mg/シアリス[®]錠20mg，第2版
- 4) バイエル薬品株式会社(2008) 添付文書。レビトラ[®]錠5mg/レビトラ[®]錠10mg/レビトラ[®]錠20mg，第9版
- 5) 財団法人日本医薬情報センター(2007) CD-ROM。JAPIC医療用・一般用医薬品集2007
- 6) アストラゼネカ株式会社(2008) 添付文書。キシロカイン[®]ポンプスプレー8%，第8版
- 7) 大東製薬工業株式会社(2006) 添付文書。ガラナポーション

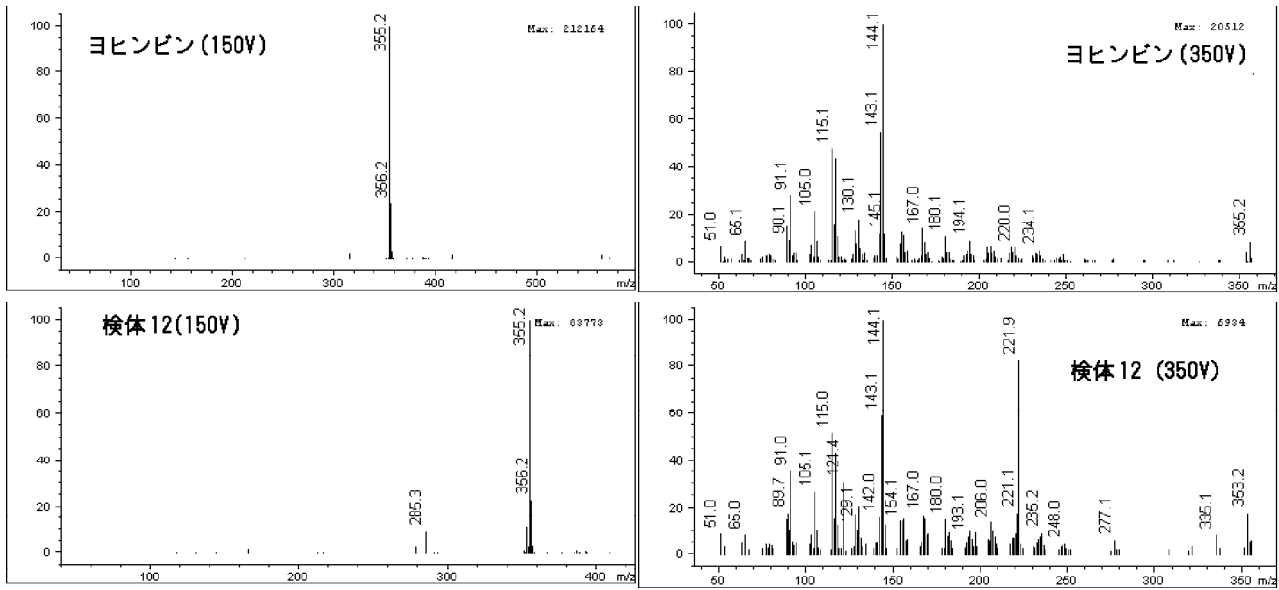


図 11. ヨヒンビン標準品 (上) と検体 12 (下) の MS スペクトル

表 7. 各抽出液の分析結果(n=3)

抽出液	組成	液量	平均(ug/ml)	CV(%)
1	1%ギ酸	2ml	2.297	3.16
2	1%ギ酸/アセトニトリル(2:1)	2ml	4.169	1.32
3	1%ギ酸/アセトニトリル(1:1)	2ml	4.404	1.35
4	1%ギ酸/アセトニトリル(1:1)	4ml	4.442	0.26
5	1%ギ酸/アセトニトリル(1:4)	2ml	4.690	1.20
6	1%ギ酸/アセトニトリル(1:4)	4ml	4.469	0.20
7	5mMギ酸アンモニウム(pH3.5)	2ml	0.830	2.58
8	5mMギ酸アンモニウム(pH3.5)/アセトニトリル(85:15)	2ml	2.628	1.14

表 8. 添加回収試験結果(n=3)

試験	平均(ug/ml)	CV(%)
無添加	3.561	2.27
添加	8.515	4.65

では抽出液4を使用することとし、添加回収試験を実施した。

(2) 添加回収試験

無添加試料として、検体12の粉砕物 100mgに抽出液(1%ギ酸/アセトニトリル(1:1)) 4mlを加えた。添加試料として、検体12の粉砕物 100mgに標準原液(ヨヒンビン1mg/ml) 100ul を添加し、抽出液を 3.9 ml を加えた。それぞれ、5分間の超音波抽出を2回行い、遠心分離後、上清1mlに移動相4mlを加え混和後、メンブレンろ過した

ものを測定した。

添加，無添加のいずれもCV値が5%以下とばらつきは良好であった。回収量は8.517ug-3.561ug=4.96ug、回収率は4.96ug/5.00ug=0.991であり、99.1%と良好な結果であった(表8)。

(3) 分析結果

検体12および13からヨヒンビンが1錠あたり0.74mg、1.04mg検出された(表6)。両検体の容器包装には、英語表記により、使用方法が「栄養補助食品として、1日3錠を摂取する。」と記載されており、検査結果から換算すると検体12は2.22mg、検体13は3.12mgを摂取することとなる。

ヨヒンビンはその塩酸塩が、一般用医薬品として販売されており、その適応は老衰性陰萎、衰弱性射精、神経衰弱性陰萎である。用法用量は1回5mg、1日3回食後に服用することとなっており、副作用は動悸、冷汗、めまい、虚脱感、腹部膨満感、唾液分泌過多などがある⁷⁾。

今回検出された量は、医薬品として使用される量より低かった。

標準品と検体12のクロマトチャートを図7~9、11に示した。

4. 今後の対策

薬効を期待して、医薬品成分を含有する健康食品や個人輸入代行等により海外から入手したものは、品質、有