

【資 料】

## 健康食品からの医薬品成分検出事例について

The Pharmaceutical Products Ingredient Detection Example from a Health Food

浦山豊弘, 肥塚加奈江, 赤木正章, 山本 淳 (衛生化学科),

鎌倉浩之\*, 合田幸広\* (国立医薬品食品衛生研究所)

Toyohiro Urayama, Kanae Koeduka, Masaaki Akaki, Jun Yamamoto,

Hiroyuki Kamakura\*, Yukihiro Goda\*

(Department of Food and Drug Chemical Research) \*National Institute of Health Sciences

### 要 旨

近年, 「無承認無許可医薬品」に該当する医薬品成分が含まれたいわゆる「健康食品」中の医薬品成分の分析について検討を行った。抽出液を希釈して測定し, 類似物質の標準品との保持時間の比較, 文献の標準品スペクトルとの比較などにより, 対象物質の含有を確定した。

[キーワード: 健康食品, 医薬品成分, アミノタダラフィル, ヒドロキシホモシルデナフィル, LC/MS/MS]

Key words: Health Food, Pharmaceutical Products Ingredient, Aminotadalafil, Hydroxyhomosildenafil, LC/MS/MS

### 1 はじめに

近年, 「無承認無許可医薬品」に該当する医薬品成分が含まれたいわゆる「健康食品」が全国で発見されている。当該成分は国内や海外で承認されている医薬品と同一又は構造が類似しているため, 健康被害が発生するおそれが否定できない。県内でも健康食品から勃起不全治療薬 (ED治療薬) の主成分であるシルデナフィルの類似成分が検出されたので, その概要について報告する。

### 2 実験方法

#### 2.1 試料

試料は, 岡山市が住民からの通報を受け, 同市南区の薬店で販売されていた商品 (商品名 レックス) を買い取ったものを使用した。

#### 2.2 試薬等

タダラフィル標準品, シルデナフィル標準品: 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課薬事監視第一係から平成21年に供与

アミノタダラフィル標準品, ヒドロキシホモシルデナフィル標準品: 国立医薬品食品衛生研究所から供与

超純水: ELGA社製超純水製造装置PURELAB flexで精製

ギ酸アンモニウム: 和光純薬製特級

アセトニトリル: LC/MS用

#### 2.3 試料の前処理

##### 1) 抽出原液の調製

厚生労働省事務連絡<sup>1)</sup>に基づき, 次のとおり抽出原液を調製した。

カプセル内容物200mgに1%ギ酸溶液/CH<sub>3</sub>CN (1/4) 2ml加え, 超音波下5分間抽出した後, 遠心分離を1500rpmにて3分間行った。この上澄液1mlに5mMギ酸アンモニウム緩衝液 (PH3.5) /CH<sub>3</sub>CN (3/1) 1ml加え膜ろ過 (MILLEX-LCR, 0.45 μm filter unit, MILLIPORE製) を行った。

##### 2) 抽出液の希釈

1) で調製した測定用抽出原液を1%ギ酸溶液/CH<sub>3</sub>CN (1/4) : 5mMギ酸アンモニウム緩衝液 (PH3.5) /CH<sub>3</sub>CN (3/1) = 1:1を用いて希釈し, 1,000倍希釈液及び10,000倍希釈液を調製した。

#### 2.4 装置及び測定条件

##### 1) LC

HPLC: 島津製 LC-20A 高圧グラジエントシステム

カラム: Waters 社製 XTerra MS C18 3.5 μm (2.1mm I.D.×15cm)

カラム温度: 40°C

移動相: A液: 5mMギ酸アンモニウム緩衝液 (PH3.5), B液: アセトニトリル

グラジエント条件: A/B=80/20 (0min) →5/95 (25-45min) →80/20 (47-60min)

移動相流量：0.2mL/min

試料注入量：5μL

## 2) MS

MS：Applied Biosystems製 API3200 QTrap

インターフェース：Turbo V source

測定法：scan

イオン化モード：ESI positive mode

イオン源温度：600℃

イオン化電圧：5500V

## 3 結果及び考察

### 3.1 希釈抽出液の測定結果

2.3 2) で調製した1000倍希釈抽出液をscan測定したマスキロマトグラムを図1に示す。2本のシャープなピークが現れ、岡山市への通報において健康食品に含まれているとされたアミノタダラフィル及びヒドロキシホモシルデナフィル（以下「分析対象物質」という。）のプロトン付加分子と同じm/zを持つ物質を大量に含有していることがわかった。

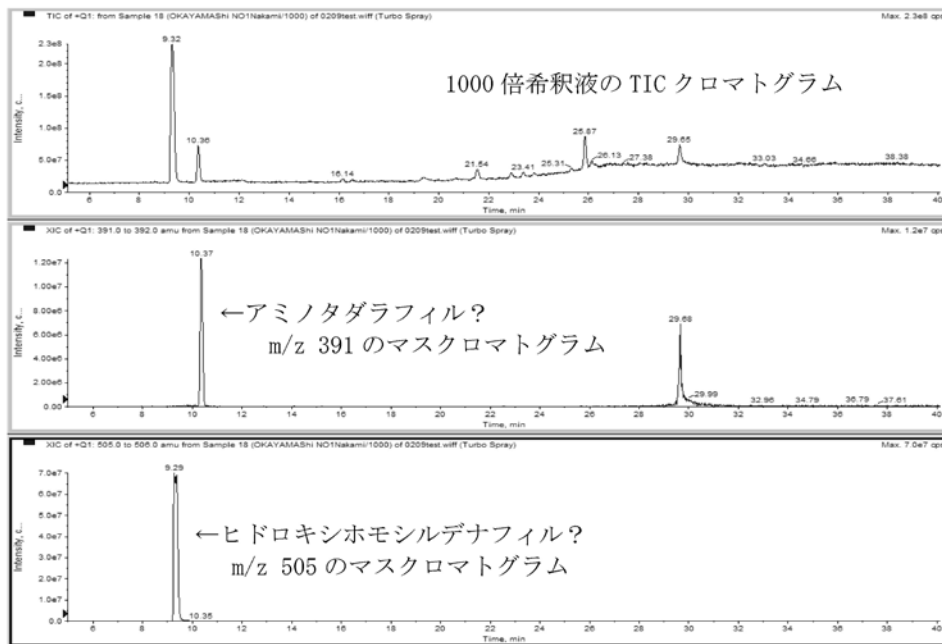


図1 1000倍希釈液のマスキロマトグラム

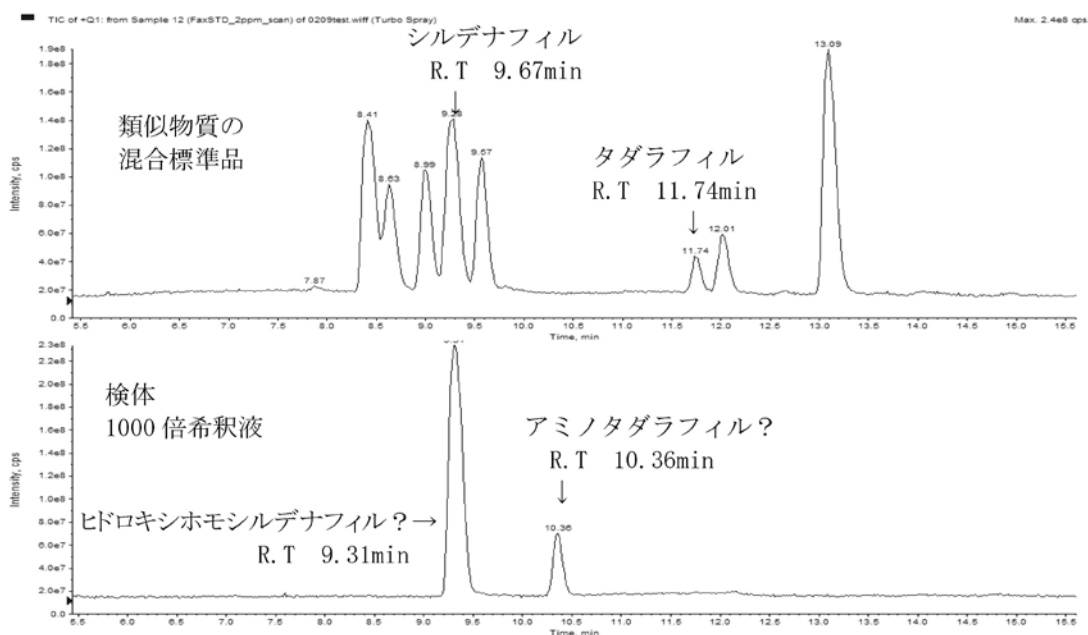


図2 類似物質との保持時間の比較

### 3.2 類似物質との保持時間の比較

分析依頼を受けた時点では対象物質の標準品を所持していなかったため、類似物質の標準品と保持時間を比較した。(図2)

抽出液の1000倍希釈液から検出された2本のピークは、いずれも類似物質の保持時間より少し早い時間となっており、厚労省からの通知資料<sup>2)・3)</sup>と一致していた。

### 3.3 イオンスペクトルの厚生労働省通知との比較

厚生労働省通知<sup>2)・3)</sup>のマススペクトル(図3, 4)と検体のマススペクトル(図5)を比較したところ、ヒドロキシホモシルデナフィルと思われるピークのマススペクトルは通知と類似していたが、アミノタダラフィルと考えられるピークのマススペクトルは検体ではm/z 269が強いのに対し、通知ではm/z 262及び268が強い点が異なっていた。

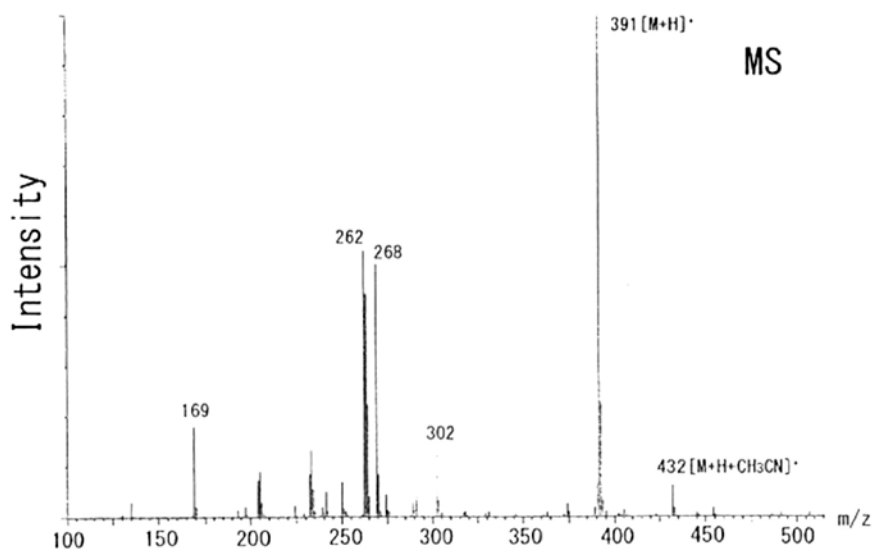


図3 アミノタダラフィルの厚生労働省通知のマススペクトル

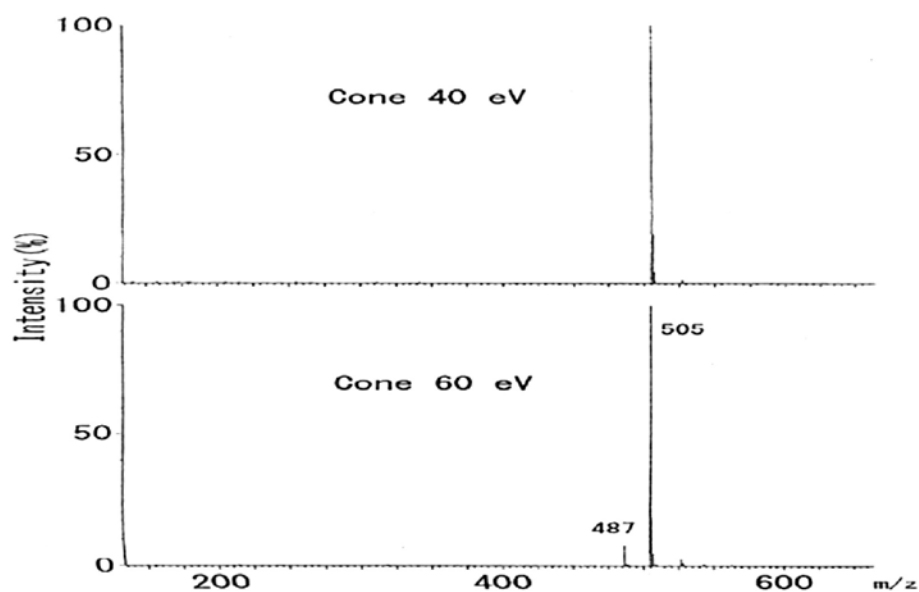


図4 ヒドロキシホモシルデナフィルの厚生労働省通知のマススペクトル

しかし、フラグメントイオンは測定機器の機種により異なる場合があるので、アミノタダラフィルである可能性も否定できなかった。

以上のデータを国立医薬品食品衛生研究所に提供し、ヒドロキシホモシルデナフィル及びアミノタダラフィルの標準品の供与を依頼した。

### 3.4 標準品との比較（保持時間及びマススペクトル）

国立医薬品食品衛生研究所から供与された両物質の標

準品と検体の保持時間及びマススペクトルを比較したところ、いずれも一致した。（図6、7）

### 3.5 標準品との比較（プロダクトイオンスペクトル）

保持時間とマススペクトルが一致したことから、同一物質であると判断可能であったが、念のためプロダクトイオンスペクトルを測定（図8、9）し比較したところ、こちらも一致したため同一物質であると判断した。

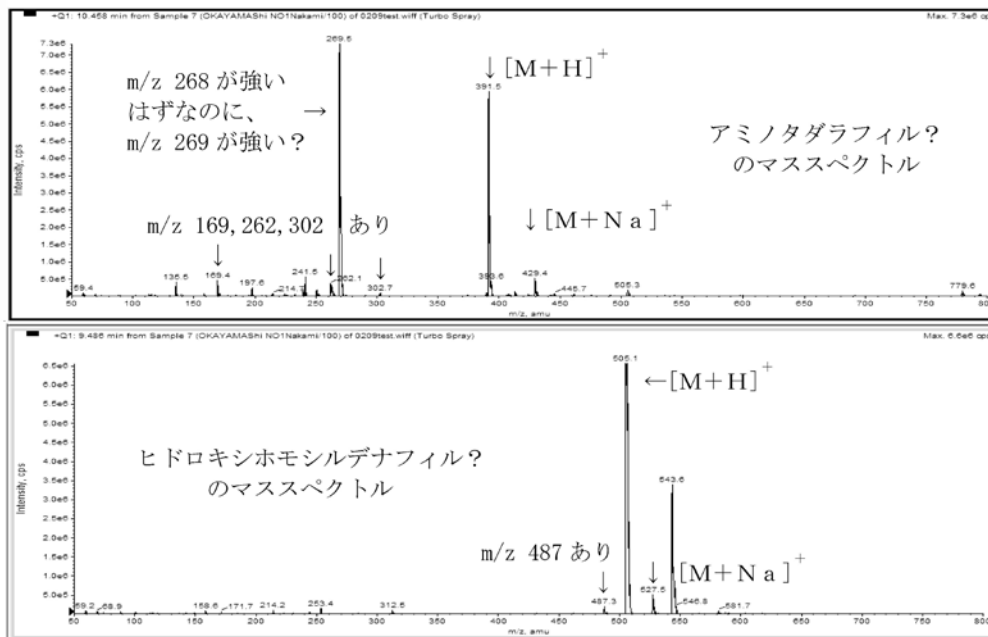


図5 検体のマススペクトル

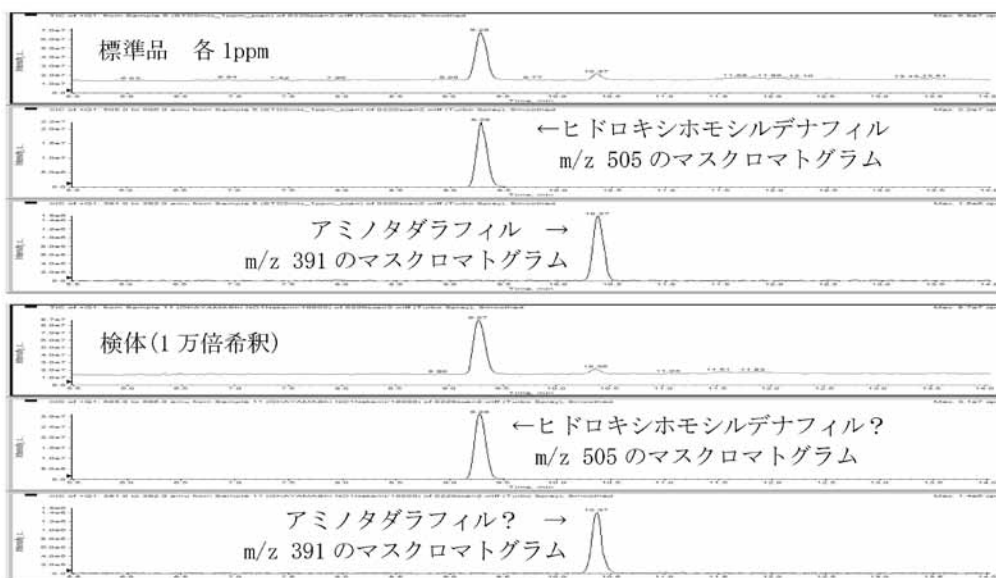


図6 標準品と検体のマスクロマトグラムの比較

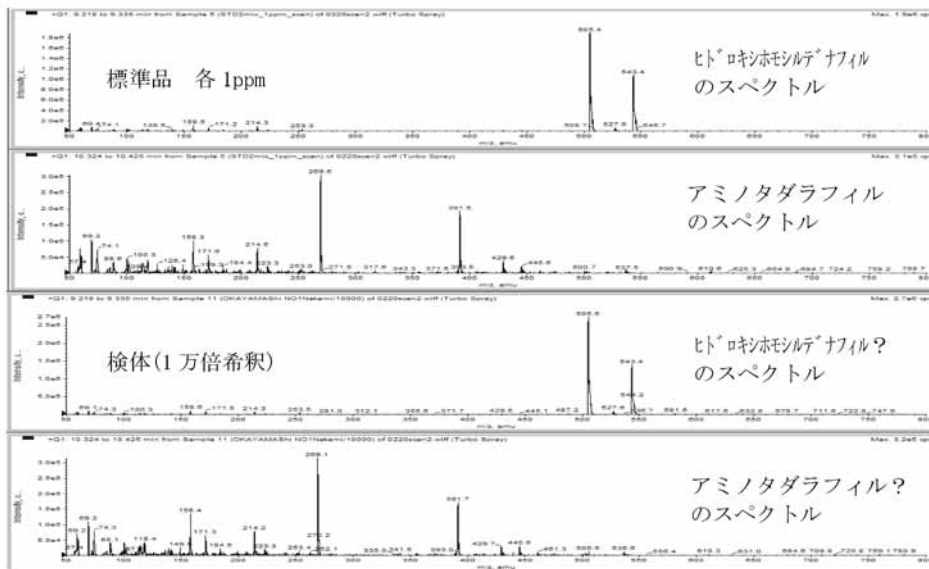


図7 標準品と検体のマスペクトルの比較

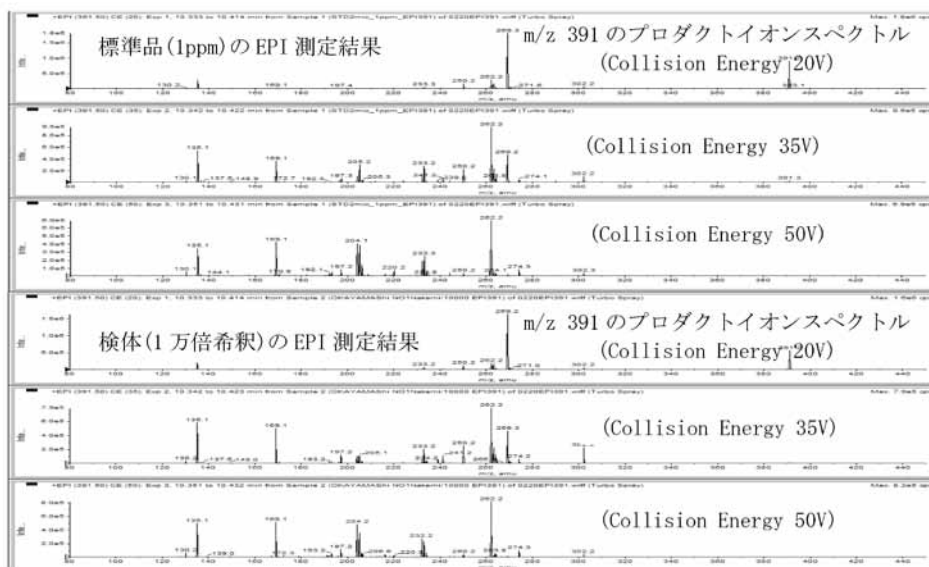


図8 標準品と検体のプロダクトイオンスペクトルの比較 (m/z 391)



図9 標準品と検体のプロダクトイオンスペクトルの比較 (m/z 505)

### 3.6 検量線

検量線を図10,11に示す。

アミノタダラフィルは0.5~10 $\mu$ g/mL, ヒドロキシホモシルデナフィルは0.1~2 $\mu$ g/mLの範囲で直線性を示した。

### 3.7 未知試料測定時の留意点

2.3 1) で調製した抽出原液を希釈せずにscan測定したマスクロマトグラムを図12に示す。

図上段のTICでは雑多な成分が混合されている状態に見え、特定の成分が多く入っている様子は読み取れない。ま

た、分析対象物質のプロトン付加分子と同じm/z 391, m/z 505のマスクロマトグラム(同図中段・下段)を確認しても、形状の悪いブロードなピークが確認されるだけで、特定の成分のピークを表していることは読み取れない。

このように、含有濃度が高すぎることで逆に含有を見落とす可能性があるため、注意が必要である。見落としを防止するためには、図の左側に示されたスケールが同じ値であることを注目することや、飽和した時のピーク形状の特徴を把握しておくことが有効であると考えられる。

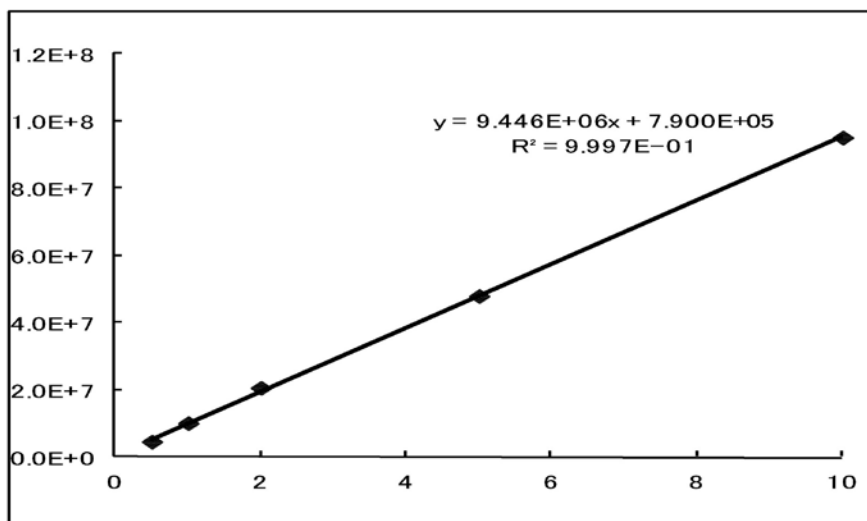


図10 アミノタダラフィルの検量線 (0.5~10 $\mu$ g/mL)

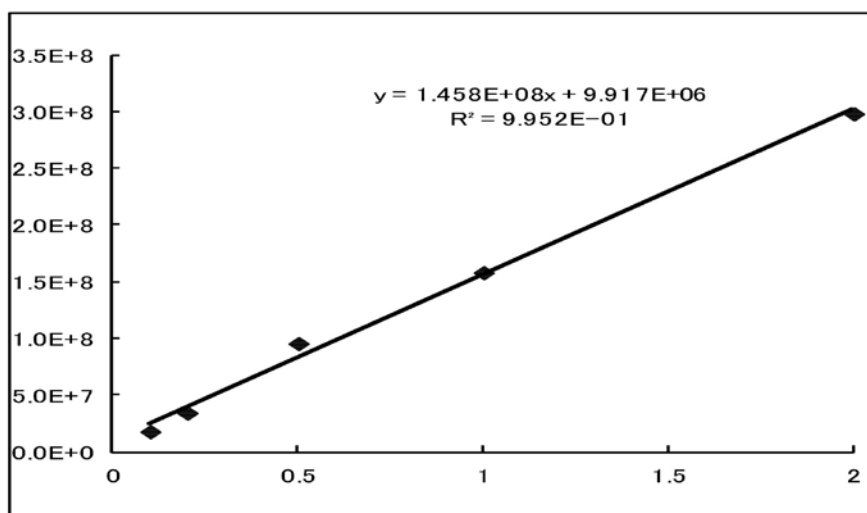


図11 ヒドロキシホモシルデナフィルの検量線 (0.1~2 $\mu$ g/mL)

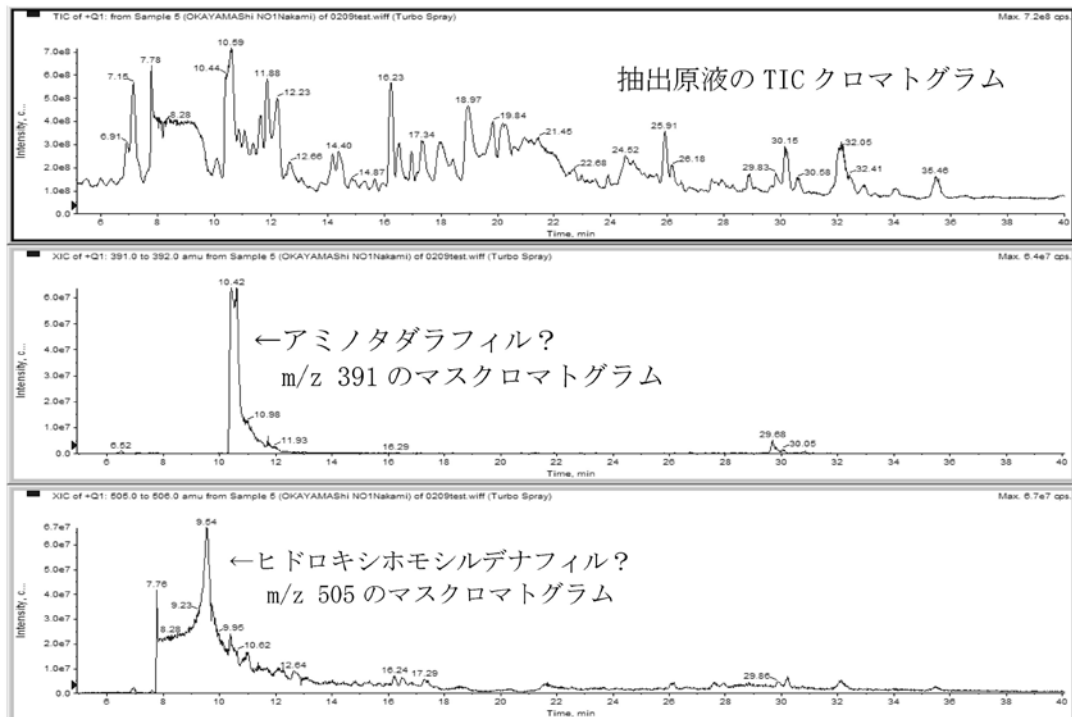


図12 抽出原液のマスクロマトグラム

#### 4 まとめ

- 1) 抽出液を1000倍に希釈して測定することで、マスクロマトグラム上に良好なピークとマススペクトルが得られた。
- 2) 対象物質の標準品を所持していない状態で、類似物質の標準品との保持時間の比較、厚生労働省通知のスペクトルとの比較から対象物質の含有を推定することが可能であった。
- 3) 標準品を入手後、推定どおりであったことが確認された。

ヒドロキシホモシルデナフィルの分析方法について、平成16年3月8日付け薬食監麻第0308001号

#### 謝 辞

分析方法等に対して助言を下さいました国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第3室長 花尻瑠璃様に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課薬事監視第一係通知，平成20年度無承認無許可医薬品買上げ調査の分析結果について（追加），平成21年6月22日付け事務連絡
- 2) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知，アミノタダラフィルの分析方法について，平成17年8月25日付け薬食監麻第0825001号
- 3) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知，