

201235037A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

健康食品と称して販売される無承認無許可医薬品の
調査・分析・有害性予測と監視に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

(H24-医薬-一般-004)

研究代表者 袴塚 高志

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書	
健康食品と称して販売される無承認無許可医薬品の調査・分析・有害性予測と監視に関する研究	
袴塚高志	1
II. 分担研究報告書	
1. 無承認無許可医薬品の調査・分析・監視に関する研究	
袴塚高志	
「専ら医薬品」の調査に関する研究	
合田幸広・袴塚高志	11
2. 無承認無許可医薬品の調査・分析・有害性予測と監視に関する研究	
合田幸広	
Dapoxetine および flibanserin の LC-PDA-MS 分析について	
在間一将	17
市場で入手した <i>Inula</i> 属植物の基原について	
丸山卓郎	29
サンプルカに含まれるセスキテルペンラクトンの迅速分析について	
丸山卓郎	33
ドモッコウ (<i>Inula helenium</i> の根) の成分探索について	
在間一将	41
東南アジア市場に流通するシャタバリの基原植物種について	
桑田幸恵	53
遺伝子情報に基づく <i>Sida</i> 属植物の基原種解析について	
丸山卓郎	61
3. 無承認無許可医薬品の調査と分析に関する研究	
大塚英昭	67
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	71

健康食品と称して販売される無承認無許可医薬品の調査・分析・
有害性予測と監視に関する研究

研究代表者 袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長

無承認無許可医薬品とは、医薬品としての承認や許可を受けていないにもかかわらず、医薬品としての目的性を持たせた製品であり、その判断は医薬品の範囲に関する基準（直近の改正：平成24年1月23日の医薬食品局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」（薬食発0123第3号））に基づき行われる。本研究では、成分本質（原材料）により無承認無許可医薬品と判断されるべき成分本質について、調査と分析、有害性予測を行うとともに、健康食品と称して販売される無承認無許可医薬品について適切に監視できるよう、これまで検出されてきた成分情報を集め、専ら医薬品として化合物レベルで指定できるか検討する。

新規に申請のあった成分本質（原材料）については、RTECS, Chemical Abstracts, 通知に記載されている参考文献等を利用しながら、毒性データ、二次代謝成分や生理活性、麻薬、向精神薬、覚せい剤様作用があるかどうか調査を行った。その結果、オオイタドリ地上部について、地下部と同様に劇薬成分を含むこと、ヨーロッパブドウ *Teinturie* 品種は、諸外国で専ら医薬品としての使用実態があることから、専ら医薬品とすべき成分本質であるものと考察した。また、医薬品の成分本質に関する検討会が2回行われており、これらの検討会の資料準備についても対応した。

継続的に実施しているスクリーニングで、本年度は、強壮や痩身を標榜する製品から、未知物質が検出されていない。従って、未知物質の構造決定と *MacroModel* を用いドッキングスタディ、PDE5 阻害活性測定等は実施していない。他方、諸外国との情報交換を行った結果、日本で未認可の早漏防止薬である *dapoxetine* や、同じく未認可の女性用媚薬である *flibanserin* が、強壮を標榜する健康食品中から検出されたとの情報があり、これら合成物質についての迅速分析法を確立した。

天然物関係では、専ら医薬品に指定されているものの、成分情報と基原種の関係が明確でないセンブクカ及び、同属で専ら医薬品に指定されているドモッコウ *Inula helenium* (土木香, *elcampane*) について、日本で入手可能な試料について、遺伝子解析を行い、基原の確認を行ったところ、センブクカは *Inula japonica* (*I. britannica* subsp. *japonica*) であり、ドモッコウは *Inula helenium* であった。さらに、センブクカの指標成分単離を目的にセスキテルペンラクトンの単離を行うとともに、コアシェルカラムを利用して、迅速分

析法の開発を行った。さらに、ドモッコウについて、食薬区分の妥当性確認のために基原の明確な試料より、アルカロイド成分の確認を行ったところ、既知のセスキテルペンラクトン類とともに、セスキテルペンアルカロイドとして新規化合物を単離、構造決定した。また、これまでの検討からシャタバリ (*Asparagus racemosus*) には、asparagamine 類アルカロイドは含まれないという事実を明らかにし、同植物から同アルカロイドが単離されたという報告は、*Stemona* 属植物の誤同定であるとの結論を得ているが、今回、大学の研究者が基原をシャタバリとして研究を実施していた原材料を入手し、遺伝子分析により、その基原を検討したところ、*Stemona* 属植物であることを示した。また、世界各地の植物園より種子交換により導入した *Sida* 属植物 12 検体について、遺伝子情報の整備を行ったところ、世界の植物園においても、*Sida* 属植物の同定は混乱していることが明らかになった。さらに、食薬区分が行われていないが、一部地域でお茶葉代わりに利用され、Parkinson 病様病態を示すことが報告されているサワーソップ (バンレイシ科、トゲバンレイシ *Anno muricata*) について成分検討を実施した結果、アポルフィン系アルカロイドを単離し、本成分を Parkinson 病関連物質と推定した。また同科に属する同時にメガスティグマン配糖体も単離した。

本研究は、厚生労働省監視指導・麻薬対策課との密接な連携の下行われる研究であり、本研究の成果で、健康危機管理に直結するものは迅速に報道発表されるとともに、都道府県等に通知される。

分担研究者

合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長

大塚英昭 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 名誉教授 (安田女子大学薬学部教授)

A. 研究目的

無承認無許可医薬品とは、医薬品としての承認や許可がないにもかかわらず、医薬品としての目的性を持たせた製品であり、このような製品の流通により、様々な健康被害が予想される為、薬事法により、その製造、販売、授与、広告が禁止される。本研究は、厚労省の監視指導・麻薬対策課 (監麻課) との密接な連携の下、これら製品の流通を防ぎ、国民の健康・安全を確保する目的で行われる。前述した通知 (平成

24 年 1 月 23 日の医薬食品局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」(薬食発 0123 第 3 号)) では、専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) (専ら医) は、323 成分 (植物由来 235, 動物由来 21, その他 67) ある。さらに、平成 24 年の医薬品の成分本質に関する検討会では、複数の成分が専医リストに追加が相応しいと報告されている。本研究では、この検討会のメンバーを中心として、無承認無許可医薬品の監視・取締りに資する目的で、所謂健康食品中に添加された ED 治療薬類似成分、食欲抑制薬類似成分等の化学物質の構造決定を行い、それらの成分について文献調査、ドッキングスタディ等より、有害性予測を行う。さらに、専ら医指定後の迅速広範囲な取締りに対応できるよう分析法を確立する。さらに、新規

に申請のあった成分本質（原材料）についても、国民の健康・安全確保を念頭に調査研究を行う。また、規制の範囲が明確でない成分・本質について、標品を入手し実態調査と組み合わせ、その範囲を確定させる。また、無承認無許可医薬品監視を念頭に、これまで検出された成分情報等を集め、適切に監視・指導が行えるよう、専ら医薬品として化合物レベルで指定できるか検討する。このような研究は、世界的にも国立研究機関と大学との共同研究で実施されているが、各国の法体系に即した研究が必須である。本研究の申請者らは、監麻課が主催する医薬品の成分本質に関する WG の実質的なメンバーであり、この分野での日本の状況を良く理解している。さらに分担研究者は、これまで 10 数種の ED 治療薬アナログを構造決定し、情報交換を諸外国の担当者と常時行っているだけでなく、医薬品監視の拠点である地方衛生研究所とも緊密に交流しており、得られた成果を直ちに国民の健康保護に還元できる立場にある。以上、本研究は、無承認無許可医薬品に関連し、厚生労働行政に直接貢献することを目的としたものである。

B. 研究方法

新規に申請のあった成分本質（原材料）については、まず基原植物の学名、和名、生薬名等について調査するとともに、医薬品としての使用実態を調査する。さらに、 RTECS, Chemical Abstract, PubMed, 上記通知に記載されている参考文献等を利用しながら、毒性データ、二次代謝成分や生理活性、麻薬、向精神薬、覚せい剤様作用があるかどうか調査する。これらのデータを総合的に判断して、専ら医薬品に分類すべきであるかどうか検討する。

また、従来区分されているのにもかかわらず、文献情報等が少ない品目について、対象物を入手し、成分検索を行う。また、アルカロイド等の存在が報告されているドモッコウ等について、含有アルカロイドの精査を行うとともに、市販品の基原種の同定を行う。さらに摂取により擬似的パーキンソン病を発症することが報告されているがイランイランノキの葉由来成分について検討を行う。

買い上げ調査等で強壮や痩身を標榜する製品から未知物質が検出された場合、未知物質を単離し、機器分析による構造決定を行う。次いで、本物質について文献調査を実施するとともに、予想されるターゲットタンパク質がある場合には、*MacroModel* を用いドッキングスタディを実施する。もし、PDE5 阻害活性が予想された場合には、標準的な分析法の開発を行う。さらに、必要な場合には有害性を評価するため、PDE6 活性を測定する。

<倫理面への配慮>

本研究では、ヒト由来試料を用いた実験は行なわず、倫理面で大きな支障となる問題はないと考えられる。

C. 結果と考察

C.1 新規に調査依頼があった成分・本質について

我が国の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示される成分であるかどうか、依頼のあった新規な植物由来物質 8 品目、化学物質 1 品目の本質について、文献調査等を行った。このうちオオイタドリ地上部とイタドリは、劇薬相当の LD50 値を持つエモジンを含むことから、ヨーロッパブドウ

Teinturie 品種は、諸外国で専ら医薬品としての使用実態があることから、専ら医薬品とすべき成分本質であるものと考察した。また、「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための資料を作成に協力した。

また、これまでの検討成果を元に、平成 24 年 7 月 20 日に「医薬品の成分本質に関する WG」が開催され、同 WG での議論を元に、新たに専ら医薬品成分として EGF、ムタプロデナフィルを指定する改正案について意見募集（2012 年 9 月 28 日-10 月 29 日）がなされた。さらに、平成 25 年 1 月 24 日「医薬品の成分本質に関する WG」が開催され、同 WG での議論を元に、カバから他名のカワカワを削除し、別に kawakawa (*Macropiper excelusum*) を専ら医薬品成分として指定する改正案について意見募集（2013 年 2 月 15 日-3 月 18 日）がなされた。

C.2 強壯を標榜する健康食品より検出される可能性のある成分の分析法の確立

海外市場では、強壯を標榜する健康食品より、ED 治療薬及びその類似物質とは別に、早漏防止作用や性欲減退改善作用を有する dapoxetine や flibanserin を含有する商品が報告されている (*J. Pharm. Biomed. Anal.*, **50**, 724-728 (2009); *ibid*, **57**, 104-108 (2011))。Dapoxetine は、選択的セロトニン再取り込み阻害作用を有する化合物であり、早漏防止作用が認められていることから、医薬品としての開発が進められている。flibanserin は、閉経前女性の性欲減退に対する治療薬として開発が進められた化合物であり、第三相臨床試験まで治験が進んだが、目眩、吐き気、倦怠感などの副作用のため、米 FDA により、承認申請が却下されている。インターネットの普及により、情報、流通のグローバル化が進む現在、

海外での有害事例は、多くの場合、日本国内でも発生することが予期されるため、本研究では、これらの成分について、LC-PDA-MS による分析法について検討した。その結果、ウデナフィルの分析法として厚生労働省通知された分析条件において、両化合物とも担体に十分に保持され、シルデナフィルとタダラフィルの中間の保持時間で溶出し、容易に疑似分子イオンピークを提示することが判明した。また、ED 治療薬関連物質と、クロマトグラム上良好に分離することが確認された。

C.3 専ら医薬品センプクカ及びドモッコウの基原と成分分析

専ら医薬品に指定されているものの、成分情報と基原種の関係が明確でないセンプクカ及び、同属で専ら医薬品に指定されているドモッコウ *Inula helenium* (土木香, elcampane) について、日本で入手可能な試料について、核 rDNA の ITS 領域について遺伝子解析を行い、Blast search program により、配列を相同性検索に供したところ、センプクカは従来考えられていた *Inula britannica* とは、10 塩基違っており（相同性 93%）、最も近い配列は 3 塩基の違いである *Inula japonica* (*I. britannica* subsp. *japonica*) であった。一方、ドモッコウの ITS 配列は、国際塩基配列データベース (DDBJ/EMBL/GenBank; INSD) に登録されている *I. helenium* の ITS 配列 4 つのうち、3 つの配列と完全に一致し、残る 1 つの配列とも ITS1, ITS2 領域とも、各 2 塩基の違いで一致した。上記の結果から、本研究で塩基配列解析に供したセンプクカの基原植物は、*I. japonica*、ドモッコウの基原植物は、*I. helenium* であると同定された。

次に、センプクカの指標成分単離を目的に日

本市場品 (*Inula japonica*) より、セスキテルペンラクトンの単離を行い、5種の既知セスキテルペンラクトン (8-*epi*-ivangustin, 6-*O*-(2-methylbutyloyl)britannilactone, 6-*O*-isobutyloylbritannilactone, britannilactone, 1-*O*-acetylbritannilactone, 及び1種の未知化合物(未同定)を単離した。次にこれらの化合物を標品として、コアシエルカラムを利用してLC/MS分析を行った。その結果、既報の分析法に比べ、分析時間を3分の1程度まで短縮する条件を設定することが可能であった。また、本分析法では、カラム圧も25 MPa程度に抑えられており、一般的なHPLC装置においても、高い分離を達成可能であることが明らかになった。さらに、流速も0.3 mL/minまで抑えられていることから、本研究で開発された分析法は、経済的かつ環境への負荷も低い、実用性に優れた方法であると考えられた。次いで、本法を用いて、日本及び米国市場で流通するセンブクカ製品の分析を行った結果、日本市場の2製品は、同じプロファイルを示したが、米国市場品とは、やや異なったパターンを示した。この要因としては、米国市場品の基原植物が異なっている (*Inula britannica* である可能性が考えられる)、あるいは、エキス粉末であることから、加工過程での成分変化などが考えられた。一方、*I. helenium* を基原とする elecampane (土木香、ドモッコウ) は、全く異なった成分パターンを示した。また、センブクカ由来のセスキテルペンラクトンで、強い細胞毒性及びアポトーシス誘導活性が報告されている neobritannilactone B 及びそのアセチル化体は、認められなかった。

次に、前述した基原の明確な生薬ドモッコ

ウ (*I. helenium* の根) について、食薬区分の妥当性確認のために成分探索を行ったところ、1種の新規セスキテルペンアルカロイドと4種のセスキテルペンラクトンを単離した。セスキテルペンアルカロイドについては、絶対構造を決定するため、既知化合物である isohelenin に L-プロリンまたは D-プロリンをそれぞれ反応させ、生成物との各種機器データを単離物と比較し、最終的に、L-プロリンとの反応生成物である

(*R*)-1-(((3*S*, 3*aR*, 4*aR*, 8*aR*, 9*aR*)-5-methylene-2-oxododecahydronaphtho[2,3-*b*]furan-3-yl)methyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid と決定した。本生薬は、アルカロイドを含有し、また単離されたセスキテルペンラクトン類も様々な生理活性を有することから、引き続き食薬区分上“専ら医薬品”として対応することが適切であるものと考えられた。

C.4 東南アジア市場に流通するシャタバリの基原植物種

シャタバリは、主に女性の強壯を目的として使用されるアユルヴェーダ生薬であり、その基原は *Asparagus racemosus* の根と規定されている。*A. racemosus* からは、毒性アルカロイドである asparagine A の単離が報告されているが、我々による、これまでの研究から、*A. racemosus* から asparagine A は検出されないことが明らかになっている。従って、これまでの単離の報告は、asparagine A のような pyrrolo[1,2-*a*]azepine アルカロイドを含有する *Stemona* 属植物を *A. racemosus* と誤同定したことによる可能性が指摘されている。本研究では、インド及びバングラデシュの市場でシャタバリとして販売されていた試料を大学関係者を通じて入手し、昨年度我々が確立した遺伝

子解析法 (ARMS-PCR) 及びステロイドサポニン成分分析により、基原植物種の確認を行った。その結果、インドの試料は *Asparagus* 属であったが、バングラデシュの試料は *Stemona* 属であることが判明し、*Stemona* 属が *Asparagus* 属と混同されている実態が明らかとなった。また、インドの試料は、*Asparagus* 属と確認されたものの、*A. racemosus* とは異なるステロイドサポニン成分パターンを示したため、*A. racemosus* ではない可能性も示唆された。以上の結果から、東南アジア市場でシャタバリとして流通している製品は、特に基原の確認が重要であることが再認識された。

C.5 遺伝子情報に基づく *Sida* 属植物の基原種解析

Sida 属植物の有害性評価及び規制の範囲の検討に資する知見を得ることを目的に、世界各地の植物園より種子交換により導入した *Sida* 属植物 12 検体について、遺伝子情報の整備を行った。その結果、2 つの試料において、導入元からの情報と異なっていることが明らかになった。これらの試料は、一方は、*S. rhombifolia* と推定されたが、他方は、特定が出来なかった。また、*S. hermaphrodita* は、他の *Sida* 属植物とは、明らかに異なった塩基配列を示し、同種を *Sida* 属として分類することに疑問がもたれた。本研究結果から、世界の植物園においても、*Sida* 属植物の同定は、混乱していることが明らかになったため、同植物の食薬区分の検討に際しては、引き続き、試料を収集し、遺伝子情報と形態観察による基原種の整理が必要である。

C.6 トゲバンレイシ葉の成分分析と活性

バンレイシ科植物であるトゲバンレイシは Soursop とよばれ、その葉を一部カリブ海沿

岸地方で茶として飲用している。時としてこの葉の茶としての飲用が非典型的 Parkinson 病的症状を呈することとの関連が示唆されている一方、インターネット上では健康食品としての販売も確認されている。そこで、本植物の葉の成分の検討を行った。その結果、新規アポルフイン系アルカロイド及び、既知アルカロイド (*S*)-norcorydine, (*R*)-anonaine, (*R*)-4'-methylcoclaurine, (*R*)-0,0-dimethylcoclaurine を単離同定した。また、annoionols A-C と命名した新規メガスティグマン及び annoionoside と命名したその配糖体を得た。今回単離したアルカロイド類は、全て tetrahydrobenzylisoquinoline (TBQ) 骨格を有しているが、TBQ は Parkinson 病の発症で脳内に増加すると言われている。また、(*R*)-anonaine には褐色細胞腫由来の PC12 のチロシン水酸化酵素を阻害して dopamine の産生を抑制する活性が知られており、別に今回の研究からヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y に対しても阻害活性があることが判明している。これらの結果を考え合わせると、今回トゲバンレイシ葉から単離したアルカロイド類が、同植物の突発性 Parkinson 病様症状発症に何らかの関連がある可能性が高いと考える。また、本品は、このように有害なアルカロイド類を含むため、専ら医薬品として規制すべきものと考察する。

D. 結論

本研究は、厚生労働省の基準 (医薬品の範囲に関する基準) に直接対応した研究である。新規に「専ら医薬品」であるかどうか判断が求められた品目について、医薬食品局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための調査を遂行

するとともに、既存の専ら医薬品リスト並びに、非医薬品リストの様々な項目について、同課の依頼に基づき検討を行った。本研究の成果は、厚生労働省において食薬区分の見直しを検討するための厚生労働行政上重要な基礎資料となるものであり、平成13年3月27日付医薬発第243号厚生労働省医薬局長通知で、「リストについては、科学的な検証に基づき定期的に見直しを行うこととし、概ね一年程度の期間毎に追加、訂正、削除等を行うこととする」とした、現行の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」の見直し作業に貢献するものである。

さらに、海外で強壯を標榜する健康食品から検出が確認されている dapoxetine 及び flibanserin の分析法について確立した。

また、本研究では、直接監視指導行政に貢献する目的で、食薬区分の判断のメルクマールとなる成分について検討しており、ドモッコウからは、新規セスキテルペンアルカロイドを単離構造決定するとともに、トゲバンレイシから、新規アポルフィン系アルカロイドを単離構造決定した。また、規制の範囲を確認する目的で、日本で流通するセンプクカは、*I. britannica* でなく、*I. japonica* であることを確認し、米国流通品とは、種が異なる可能性があることを示した。また、バングラディッシュ市場品として日本の大学研究者が入手したシャタバリは、*Asparagus racemosus* ではなく、*Stemona* 属植物であることを示した。さらに、*Sida* 属植物では、世界の植物園においても、種の同定について混乱が起きていることが確認された。

以上、本研究は、厚生労働省の監視指導・麻薬対策課との密接な連携の下行われる研究であり、本研究の成果で、厚生労働省の健康危機

管理に直結するものは、迅速に報道発表されるとともに、都道府県等に通知される。また、食薬区分の判断等、様々な形で施策に反映される。

E. 健康危機情報

トゲバンレイシ葉には、パーキンソン病類似症状を誘発する可能性の高いアルカロイド類が含まれており、クラビオラ等の名称で販売されている健康食品には注意を要する

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) Matsushige, A., Kotake, Y., Matsunami, K., Otsuka, H., Ohta, S., Takeda, Y., Annonamine, a new aporphine alkaloid from the leaves of *Annona muricata*. *Chem. Pharm. Bull.* **60**, 257-259 (2012).
- 2) Matsushige, A., Matsunami, K., Kotake, Y., Otsuka, H., Ohta, S., Three new megastigmanes from the leaves of *Annona muricata*. *J. Nat. Med.* **66**, 284-291 (2012).
- 3) Abbaskhan, A., Choudhary, M. I., Ghayur, M. N., Parween, Z., Shaheen, F., Gilani, A., Maruyama, T., Iqbal, K., Tsuda, Y., Biological activities of Indian celery, *Seseli diffusum* (Roxb. ex Sm.) Sant. & Wagh, *Phytother. Res.* **26**, 783-786 (2012).
- 4) Wakana, D., Maruyama, T., Kamakura, H., Sugimura, K., Iida, O., Kanai, T., Yamaji, S., Kimura, T., Chao-Ying, L. and Goda, Y., Morphological features and botanical origin of the plant products sold as *Sida* spp. *Jpn. J. Food Chem. Safety*, **19**,

- 111-118 (2012). なお、本論文は、同誌編集委員会より2012年優秀論文に選定された。
- 5) Goda, Y., Quality assurance of natural products, Miscellaneous thoughts from the fact that Shatavari does not contain alkaloid asparagamines. *Foods & Food Ingredients Journal of Japan*, **217**, 380-381 (2012).
 - 6) Kumeta, Y., Maruyama, T., Wakana, D., Kamakura, H., Goda, Y., Chemical analysis reveals the botanical origin of shatavari products and confirms the absence of alkaloid asparagamine A in *Asparagus racemosus*. *J. Nat. Med.*, **67**, 168-173 (2013).
 - 7) Maruyama, T., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., Botanical origin of dietary supplements labeled as “kwao keur”, a folk medicine from Thailand. *J. Nat. Med.*, accepted with a minor revision (2013).
- 学会発表等
- 1) 合田幸広, 「ニセ薬と指定薬物の話, 痩身や強壯などを標榜する健康食品や違法薬物からの医薬品成分等の分析と同定」, 名古屋市立大学薬学部講義 (2012. 6, 東京)
 - 2) 最所和宏, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広, 「平成 15~23 年度における強壯用健康食品買い上げ調査において検出された無承認無許可医薬品」, 日本食品化学学会第 18 回学術大会・総会 (2012. 6, 函館).
 - 3) 若菜大悟, 出水庸介, 鎌倉浩之, 栗原正明, 奥田晴宏, 合田幸広, 「強壯を標榜する健康食品から単離されたプロドラッグタイプ
の ED 治療薬類似物質 mutaprodenafil の構造」, 日本食品化学学会第 18 回学術大会・総会 (2012. 6, 函館).
 - 4) 浦山豊弘, 肥塚加奈江, 赤木正章, 山本淳, 鎌倉浩之, 合田幸広, 「健康食品からの医薬品成分検出事例について」, 第 58 回中国地区公衆衛生学会 (2012. 8, 岡山).
 - 5) 菅谷京子, 角野文代, 黒崎かな子, 鎌倉浩之, 合田幸広, 「健康食品から医薬品成分類似物質を検出した事例について」, 第 50 回栃木県公衆衛生学会 (2012. 9, 宇都宮).
 - 6) 合田幸広, 「食薬区分と違法ドラッグ」, 漢方薬・生薬認定薬剤師研修会 (2012. 9, 東京).
 - 7) 在間一将, 若菜大悟, 桑田幸恵, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広, 足立理絵子, 神谷 洋, 川崎武志, 「センブリ由来セスキテルペンラクトンの分析法の開発と基原植物について」, 日本生薬学会第 59 回年会 (2012. 9, 木更津).
 - 8) 合田幸広, 「食薬区分と生薬」, 東京農工大学工学部生命工学科講義 (2012. 10, 東京).
 - 9) 合田幸広, 「「健康食品」の分析から判る品質に関する課題」, 第 27 回健康食品フォーラム (2012. 10, 東京).
 - 10) Goda, Y., “Borderline of pharmaceuticals to foods (non-pharmaceuticals) in Japan”, The 1st International Conference on Pharma and Food (2012. 11, Shizuoka).
 - 11) 在間一将, 若菜大悟, 桑田幸恵, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広, 「*Inula helenium* の含有成分から見た安全性の評価に関する研究」, 日本薬学会第 133 年会 (2013. 3, 横浜).
 - 12) 大崎愛弓, 小宮山哲平, 小沢正晃, Samir Ksadhu, Ahmed Firoj, 桑田幸恵, 袴塚高志,

合田幸広, 影近弘之, 石橋正己, 「シャタバリの成分と同定に関する検討」, 日本薬学会第 133 年会 (2013. 3, 横浜) .

13) 米本 愛, 玉川恵香, 山路誠一, 伏谷真二, 若菜大悟, 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 合田幸広, 杉村康司, 飯田修, 「Sida 属植物の組織形態学的研究(3)」, 日本薬学会第 133 年会 (2013. 3, 横浜) .

14) 玉川恵香, 米本 愛, 山路誠一, 伏谷真二, 若菜大悟, 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 合田幸広, 杉村康司, 飯田修, 「Sida 属植物の組織形態学的研究(4)」, 日本薬学会第 133 年会 (2013. 3, 横浜) .

15) 合田幸広, 「国立衛研における瘦身や強壯

を標榜する健康食品中の医薬品成分の分析と同定」, 日本薬学会第 133 年会 (2013. 3, 横浜) .

報道発表等

1) 平成 23 年度無承認無許可医薬品等買上調査の結果について (2012 年 6 月 22 日) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002dk5t.html>

分担研究報告書

分担研究課題 無承認無許可医薬品の調査・分析・監視に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長 袴塚高志

「専ら医薬品」の調査に関する研究

国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 合田幸広

国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長 袴塚高志

我が国の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示される成分であるかどうか、依頼のあった新規な植物由来物質 8 品目、化学物質 1 品目の本質について、文献調査等を行った。このうちオオイタドリ地上部とイタドリは、劇薬相当の LD50 値を持つエモジンを含むことから、ヨーロッパパブドウ Teinturie 品種は、諸外国で専ら医薬品としての使用実態があることから、専ら医薬品とすべき成分本質であるものと考察した。また、「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための資料を作成に協力した。

研究協力者

大塚英昭 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 名誉教授（安田女子大学薬学部教授）

海老塚豊 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

若菜大悟 国立医薬品食品衛生研究所派遣研究員

A. 研究目的

無承認無許可医薬品とは、医薬品としての承認や許可を受けていないにもかかわらず、医薬品としての目的性を持たせた製品であり、その判断は、医薬品の範囲に関する基準（直近の改正：平成 21 年 2 月 20 日付医薬発第 0220001 号厚生労働省医薬局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」）に基づき行われる。本基準は、主に成分本質（原材料）、効能

効果、形状、用法用量の 4 要素に分けられるが、本研究では、特に成分本質（原材料）により無条件に「専ら医薬品」と判断されるべき成分本質について調査を行うものである。

分担研究者らは、平成 15 年度より、本研究班の前身である「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性等の評価に関する研究」において、平成 13 年 3 月 27 日付の「専ら医薬品リスト」に記載された 331 品目について、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性の評価に関する研究」として、これらの品目について、徹底的な調査・分析を行い、最終的に「A 安全性に十分な配慮が必要であり、専ら医薬品と考えられる、B 国内外を含め医薬品として使用実態があり、専ら医薬品と考えられる、C さらに調査を続ける必要がある、D 現在のところ

判断データがない，E医薬品としての使用実績が乏しく，含有成分等からも食薬区分の見直し対象となり得ると考えられる」の5段階の評価を行って来た。また，現在食薬区分上分類がなされていない新規成分本質（原材料）について，国内外の医薬品としての使用実態，毒性，麻薬様作用，含有成分の構造等に基づき，食品又は医薬品のどちらに分類すべきものであるか調査を行い，さらに判断の根拠となる各種実験を行ってきた。その結果を基礎に，平成19年4月に医薬品の範囲に関する基準が大改正（平成19年4月17日 医薬発第1115003号）され，専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）が321成分（植物由来242，動物由来21，その他58）となった。さらに引き続き「専ら医薬品」としての規制の範囲に関する研究」において新規に申請のあった成分本質（原材料）や，近年，違法ドラッグ取り締まり等で新たに発見される化合物等について食薬区分の検討を行い，前述した平成21年の通知では，専ら医薬品として使用される成分本質は，320成分（植物由来233，動物由来21，その他66）となり，平成24年1月23日の医薬食品局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」（薬食発0123第3号）では，新たに，専ら医薬品成分として，ウイザネア（全草），シッサスクアドラングラリス（全草），マグフロリンが指定され，専ら医薬品として使用される成分本質は，323成分（植物由来235，動物由来21，その他67）となった。

本研究では，無承認無許可医薬品の調査と分析，有害性評価に関する研究の他の分担研究と連携しながら，文献調査等を行い，医薬食品局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のため

の調査・検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

調査項目は，主に以下の①～⑩である。

- ①名称，他名等，部位等，備考
- ②学名，基原植物和名等，生薬名，英名等
- ③医薬品としての使用実態があるか
- ④毒性データ
- ⑤アルカロイド，毒性タンパク，毒薬劇薬指定成分等を含むか
- ⑥麻薬，向精神薬及び覚醒剤様作用があるもの（類似化合物も含む）及びその原料植物であるか
- ⑦主要な二次代謝産物等
- ⑧主要な生理活性
- ⑨その他注意すべき点
- ⑩指定医薬品または要指示医薬品に相当する成分を含むか

本調査では，原著論文以外に，主に以下の参考文献を使用している。

- 1：日本薬局方（16局及び16局第一追補）
- 2：日本薬局方外生薬規格2012
- 3：（新訂）和漢薬，医歯薬出版（赤松金芳）
- 4：中薬大辞典，小学館
- 5：The Complete German Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines, The American Botanical Council (Com E)
- 6：Botanical Safety Handbook, American Herbal Products Association
- 7：Dictionary of Plant Toxins, Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Willey
- 8：WHO Monographs on Selected Medicinal Plants
- 9：ブラジル産 薬用植物事典（橋本悟郎）

- 10：和漢薬百科図鑑（難波恒雄）
- 11：原色牧野和漢薬草大図鑑，北隆館
- 12：（原色）牧野植物大図鑑：北隆館
- 13：日本の野生植物，平凡社
- 14：園芸植物大辞典，小学館
- 15：世界の植物，朝日新聞社
- 16：中国薬典 2010

これらの参考文献のうち，①名称で規定する基原植物を確定するために，まず，日本の公定書である文献 1, 2 を優先した。次いで，和漢薬と考えられるものでは，医薬品の範囲に関する基準，別添 1 で参考文献に指定されている，文献 3, 4 での記載を優先し，次いで，10～16 等の記載内容等を考慮し，最も相応しいと考えられるものを選択した。また，欧米で用いられている生薬，ハーブについては，同様に別添 1 で記載のある 5, 6, 7, 8 の記載について優先的に考慮し，他文献も踏まえて最も相応しいと考えられるものを選択した。また，南米原産の植物（生薬，ハーブ）については 9 の記載を，主に参考とした。さらに，英名については，主に文献 5, 6 を参考とした。なお，局方での生薬の正名は，カタカナであるが，通知での生薬名は，参考情報であるので，基本的に，より情報が多い漢字で記載した。

③は，文献 1-2, 5, USP, 一般用漢方処方の手引き（じほう，通称 210 処方），JAPIC の日本医薬品集（医療用，一般用）並びに，インターネット等の情報を参考にした。医薬品としての使用実態は，日本で医薬品並びにその成分として承認されている場合（210 処方の構成生薬である場合を含む），文献 5（Com E）や USP に収載されている場合には，使用実態があるとしたが，文献 3, 4, 9, 10, 16 等に収載

されているだけでは，使用実態があるとはしなかった。

④は，②の基原植物の学名や英名を，植物毒性データベースである RTECS で検索するとともに，Merck Index 等の情報も参考とした。また，学名に対応するデータがない場合には，同属植物のデータも学名とともに記載した。さらに，基原植物が含有する化合物の毒性データについても，ここに記載した。

⑤，⑥，⑦は，学名でケミカルアブストラクト（CA）検索した要旨並びに原著論文を参考にするとともに，文献 7, 10 並びに Phytochemical Dictionary（Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Gerard P. Moss）等を参考にした。

⑧は，学名でケミカルアブストラクト検索した要旨並びに原著論文，Phytochemical Dictionary 並びに，文献 4, 10, 11 等を参考にした。

⑨は，①-⑧以外の情報で，インターネットを中心にして情報を収集した。

⑩は，日本医療用医薬品集（じほう），JAPIC 一般用医薬品集（JAPIC）等を参考とした。

C. 研究結果と考察

新規に調査依頼があった植物由来物質 8 品目のうち，ウコン・レシチン混合物，エバーラストィング/カレープラント，クロレラ（*Parachlorella kassleri*）は，特に問題もなく，医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）と考えられたが，以下の品目については，以下の様な議論が考えられた。

オオイタドリ：地下部（根茎，根）は，劇薬成分と考えられる emodin が入っており，食薬

区分上、イタドリ（コジョウコン）と同様に専ら医とすべき。地上部には、emodinが入っているかどうか不明（追加資料で入っているとの報告有り）。スイバ、スカンポとして、日本で伝統的に食経験がなくはないが、多量には食べないので、食経験のみでは、安全性は判断できない。なお、イタドリの若芽は、従前より、非医成分だが、茎、葉は区分がなされていない。

タンポポ：属全体、部位全草では食薬区分は行えない。生薬としても、地上部と根を使い分けている。なお、セイヨウタンポポ（抽出部位不明）のLD50は、ip 28.8g/kg マウスとなっており、全草水抽出液のTDL0=63.9g/kg ラット（精子形成、牝受精能）、TDL0 127.8g/kg（慢性毒性：睾丸重量）。

セミタケ（子実体）：既に非医に食薬区分されているトウチュウカソウ（冬虫夏草）と同じ物と考えるか検討が必要。トウチュウカソウを狭義で捉えると、生薬として著名な冬虫夏草（*Cordyceps sinensis*/*Ophiocordyceps sinensis*）となるが、トウチュウカソウを文字どおり解釈すれば、昆虫になにか菌が寄生したものの全体を示すことになる。特に、バツカク菌科の菌が寄生してできたもの場合は、安全性に十分な注意が必要。また、菌は生育条件で生産物が大きく異なるので、この点も判断を左右する問題である。なお、現行のトウチュウカソウは部位が全草となっており奇異。

ベニクスノキタケ：ポリサッカライドとトリテルペンが主成分で、抗ガン、抗白血病作用、免疫調節作用等が報告されている一方、急性毒性等は低いので、慎重な議論を行う必要がある。サルノコシカケでは、子実体と菌糸体の培養物とで、食薬区分が分かれている。

イタドリ（葉）：emodinを高含量（0.033%）

で含んでおり、専ら医薬品とすべきと考えられる。

ヨーロッパブドウ：ヨーロッパでは伝統的に医薬品として用いられていること、日本でもダイレクト OTC として承認されたことより、食薬区分上、専ら医薬品としての使用実態があることを満たし、専ら医薬品とすべきと考えられる。また、医薬品の副作用がドイツでの臨床例で 34/260=13%、日本の臨床例で 12/179=7% 報告され、ある程度の頻度で起こっていることも、専ら医薬品成分とする判断材料になるものと考えられる。なお、規制の範囲は重要であり、葉が黒く果肉が赤いブドウ（Teinturier, フランス語、栽培種）に限定した判断が適切と考えられる。

また、これまでの検討成果を元に、平成 24 年 7 月 20 日に「医薬品の成分本質に関する WG」が開催され、同 WG での議論を元に、新たに専ら医薬品成分として EGF、ムタプロデナフィルを指定する改正案について意見募集（2012 年 9 月 28 日-10 月 29 日）がなされた。さらに、平成 25 年 1 月 24 日「医薬品の成分本質に関する WG」が開催され、同 WG での議論を元に、カバから他名のカワカワを削除し、別に kawakawa (*Macropiper excelusum*) を専ら医薬品成分として指定する改正案について意見募集（2013 年 2 月 15 日-3 月 18 日）がなされた。

D. 結論

新規に「専ら医薬品」であるかどうか判断が求められた品目について、医薬食品局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための調査を遂行するとともに、既存の専ら医薬品リスト並びに、非医薬品リストの様々な項目について、

同課の依頼に基づき検討を行った。

なお、本研究の成果は、厚生労働省において食薬区分の見直しを検討するための厚生労働行政上重要な基礎資料となるものであり、平成13年3月27日付医薬発第243号厚生労働省医薬局長通知で、「リストについては、科学的な検証に基づき定期的に見直しを行うこととし、概ね一年程度の期間毎に追加、訂正、削除等を行うこととする」とした、現行の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」の見直し作業に貢献するものである。

E. 健康危機情報

特になし。

F. 研究発表等

学会発表等

- 1) 合田幸広, 「ニセ薬と指定薬物の話, 痩身や強壯などを標榜する健康食品や違法薬物からの医薬品成分等の分析と同定」, 名古屋市立大学薬学部講義 (2012. 6, 東京)
- 2) 最所和宏, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 「平成15~23年度における強壯用健康食品買い上げ調査において検出された無承認無許可医薬品」, 日本食品化学学会第18回学術大会・総会 (2012. 6, 函館).
- 3) 若菜大悟, 出水庸介, 鎌倉浩之, 栗原正明, 奥田晴宏, 合田幸広, 「強壯を標榜する健康食品から単離されたプロドラッグタイプのED治療薬類似物質 mutaprodenafil の構造」, 日本食品化学学会第18回学術大会・総会 (2012. 6, 函館).

- 4) 浦山豊弘, 肥塚加奈江, 赤木正章, 山本淳, 鎌倉浩之, 合田幸広, 「健康食品からの医薬品成分検出事例について」, 第58回中国地区公衆衛生学会 (2012. 8, 岡山).
- 5) 菅谷京子, 角野文代, 黒崎かな子, 鎌倉浩之, 合田幸広, 「健康食品から医薬品成分類似物質を検出した事例について」, 第50回栃木県公衆衛生学会 (2012. 9, 宇都宮).
- 6) 合田幸広, 「食薬区分と違法ドラッグ」, 漢方薬・生薬認定薬剤師研修会 (2012. 9, 東京).
- 7) 合田幸広, 「食薬区分と生薬」, 東京農工大学工学部生命工学科講義 (2012. 10, 東京).
- 8) 合田幸広, 「「健康食品」の分析から判る品質に関する課題」, 第27回健康食品フォーラム (2012. 10, 東京).
- 9) Goda, Y., Borderline of pharmaceuticals to foods (non-pharmaceuticals) in Japan, The 1st International Conference on Pharma and Food (2012. 11, Shizuoka).
- 10) 合田幸広, 「国立衛研における痩身や強壯を標榜する健康食品中の医薬品成分の分析と同定」, 日本薬学会第133年会 (2013. 3, 横浜).

報道発表等

- 1) 平成23年度無承認無許可医薬品等買上調査の結果について (2012年6月22日) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002dk5t.html>

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題 無承認無許可医薬品の調査・分析・有害性予測と監視に関する研究
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 合田幸広

Dapoxetine および flibanserin の LC-PDA-MS 分析について
協力研究者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部流動研究員 在間一将

研究要旨 ED 治療薬及びその類縁体に代わり，強壯用健康食品への添加が危惧される早漏抑制作用物質，dapoxetine 及び性欲減退改善作用物質，flibanserin への対応に備え，両化合物の標準品を購入し，各種機器分析データ及び LC-PDA-MS 分析法をまとめた。

協力研究者

丸山卓郎 国立医薬品食品衛生研究所

生薬部室長

最所和宏 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
主任研究官

A. 研究目的

近年，健康食品中に無承認無許可医薬品が含まれ，このものが原因と思われる健康被害が多数，発生している．痩身用を標榜した健康食品への食欲抑制剤や下剤及びその作用を有する生薬の混入や，強壯用を謳った健康食品への ED (erectile dysfunction) 治療薬及びその類似化合物 (Fig. 1) の混入などがその代表例であり，このような製品を摂取し，頭痛，嘔吐，動悸などの症状を訴える事例や重篤な場合には，死に至ったケースもある．厚生労働省では，昭和 46 年の薬務局長通知，「無承認無許可医薬品の指導取り締まりについて」を順次，改定し，「医薬品の範囲に関する基準」を提示するとともに，監視業務を強化している．その結果，

痩身用製品への医薬品成分の混入は激減し，強壯用製品についても，店頭販売のものから検出されるケースは，少なくなっている．その一方で，インターネットを介して販売される強壯用製品からは，依然として ED 治療薬及びその類縁体が検出されている¹⁾⁻⁸⁾．また，海外市場では，これまで主流だった ED 治療薬とは別に，早漏防止作用や性欲減退改善作用を有する dapoxetine (1) や flibanserin (2) の流通が報告されている⁹⁾⁻¹⁰⁾．

1 は，選択的セロトニン再取込み阻害作用を有する化合物であり，早漏防止作用が認められていることから，医薬品としての開発が進められている¹¹⁾．2 は，閉経前女性の性欲減退に対する治療薬として開発が進められた化合物であり，第三相臨床試験まで治験が進んだが，目眩，吐き気，倦怠感などの副作用のため，米 FDA により，承認申請が却下されている¹²⁾．

インターネットの普及により，情報，流通のグローバル化が進む現在，海外での有害事例は，多くの場合，日本国内でも発生することが予期

される。本研究では、1, 2 を含有する健康食品が流通した場合に備え、両化合物の標準品を入手し、各種機器分析データ及び LC-PDA-MS 分析法をまとめた。

B. 研究方法

1. 実験材料

1 及び 2 の標準品は、それぞれ、Toronto Research Chemicals 社及び Axon Medchem 社より購入した。各標準品は、NMR 及び MS 分析により構造を確認した。

ED 治療薬及びその類縁体を含有する健康食品は、当研究部の試験業務により、Table 1 で示した化合物を含有することが既に確認されていた 4 製品を用いた。また、当該化合物を含有しないことが確認されていた 1 製品をブランクとして分析試料に加えた。

2. 実験方法

2-1. 試料調製

1 及び 2 について、1 mg をそれぞれメタノール 1 mL に溶解し標準溶液とした。

ED 治療薬およびその類縁体を含有する健康食品は、それぞれ 200 mg に 1%ギ酸溶液/アセトニトリル (1/4) 2 mL を加え、超音波下 5 分間抽出を行った。さらに遠心分離を 1500 rpm にて 3 分間行い、上清 1 mL に移動相 A 液 1 mL を加え、膜ろ過を行った。これらの溶液 240 mL に、標準溶液を各 30 mL、それぞれスパイクし分析用試料溶液とした。

2-2. LC-PDA-MS 分析

厚生労働省の通知を参考に以下の条件で行

った¹³⁾。また、LC-PDA-MS は島津製作所製ポンプ：LC-20AD, ダイオードアレイ検出器：SPD-M20A, 質量分析装置：LCMS-2020 を用いた。

LC 条件

カラム：Atlantis T3 (2.1 × 150 mm, 3mm, Waters)

移動相 A 液：アセトニトリル/5mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH3.5) 25/75

移動相 B 液：アセトニトリル

グラジエント (A 液/B 液)：100/0 (0-3 min) - 3%/min - 70/30 (13-30 min)

流速：0.3 mL/min

カラム恒温槽温度：40 °C

検出器：ダイオードアレイ検出器 (モニター波長 290 nm)

MS 条件

イオン化法：ESI ポジティブモード

ネブライザーガス流量：1.5 L/hr

ドライイングガス流量：10.0 L/hr

インターフェイス電圧：4.5 kV

DL 電圧：0 V

DL 温度：250 °C

ヒートブロック温度：200 °C

検出器電圧：1.1 kV

質量電荷比範囲：100-800

C. 研究結果

上記の条件において、1 及び 2 の標準溶液を LC-PDA-MS 分析した結果、それぞれ 12.1 分および 12.3 分に溶出された。これらの UV スペクトルは既報の文献値と一致した⁹⁾⁻¹⁰⁾。また、

マススペクトルについても、各化合物の構造から予想される分子量に由来する擬似分子イオンピークをベースピークとして検出した (Figs. 3, 4).

本分析法の有用性を確認するために、ED 治療薬及びその類縁体が含まれていることが既知の健康食品製品から調製した試料溶液に、各化合物の標準溶液を一定量、添加し、同様に分析を行ったところ、いずれの成分も良好な分離を示し、それぞれの化合物の同定が可能であった (Fig. 5).

D. 考察

海外の健康食品市場に流通する製品から、検出事例が報告された **1** 及び **2** の標準品を購入し、各種機器分析データ及び分析法をまとめた。両化合物とも、ウデナフィルの分析方法として厚生労働省通知された分析条件において、担体に十分に保持され、分析が可能であることが確認された。従って、本方法は **1**, **2** を含有する健康食品製品が流通した場合の監視業務に有用であり、迅速な対応が可能となった。

E. 結論

ED 治療薬及びその類縁体に代わり、強壯用健康食品への添加が危惧される dapoxetine 及び flibanserin への対応に備え、両化合物の標準品を購入し、各種機器分析データ及び分析法をまとめた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

参考文献

- 1) Blok-Tip L., Zomer B., Bakker F., Hartog K. D., Hamzink M., Ten Hove J., Vredendregt M., De Kaste D. *Food Addit. Contam.*, **21**, 737-748 (2004).
- 2) Oh S. S., Zou P., Low M. Y., Koh H. L. *J. Toxicol. Environ. Health A*, **69**, 1951-1958 (2006).
- 3) Reepmeyer J. C., Woofruff J.T. *J. Chromatogr. A*, **1125**, 67-75 (2006).
- 4) 厚生労働省ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623.html>
- 5) Uchiyama N., Saisho K., Kikura-Hanajiri R., Haishima Y., Goda Y. *Chem. Pharm. Bull.* **56**, 1331-1334 (2008).
- 6) Choi D. M., Park S., Yoon T. H., Jeong H. K., Pyo J. S., Park J., Kim D., Kwon S. W. *J. AOAC Int.*, **91**, 580-588 (2008).
- 7) Zou P., Hou P., Oh S. S., Chong Y. M., Bloodworth B. C., Low M. Y., Koh H. L. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **47**, 279-284 (2008).
- 8) Reepmeyer J. C., d' Avignon D. A. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **49**, 145-150 (2009).
- 9) Li L., Low M. Y., Ge X., Bloodworth B. C., Koh H. L. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **50**, 724-728 (2009).

- 10) Low M. Y., Li L., Ge X., Kee C. L., Koh H. L. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **57**, 104-108 (2011).
- 11) McCarty E. J., Dinsmore W. W., *Core Evidence*, **7**, 1-14 (2012).
- 12) Palacios S., *Women's Health*, **7**, 95-107 (2011).
- 13) 厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長
通知. ウデナフィルの分析方法について.
平成 19 年 8 月 22 日, 薬食監麻発第
0822010 号.