

201328013A

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 25 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 26 (2014) 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		
「専ら医薬品」の調査に関する研究		
合田 幸広・袴塚 高志	9
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		
ED 治療薬及び類縁体のUPLC-PDA-MS 分析について		
丸山 卓郎	15
3. 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		
オオイタドリ中のアントラキノン類およびレスベラトロールの分析法の開発		
丸山 卓郎・在間 一将	31
4. 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		
<i>Sida</i> 属植物の組織形態学的研究		
丸山 卓郎・山路 誠一	37
5. 無承認無許可医薬品の調査・分析・監視に関する研究		
専ら医薬品成分を含む健康食品OxyELITE Proに関する調査研究		
袴塚 高志	45
6. 無承認無許可医薬品の調査と分析に関する研究		
バンレイシ科植物イランイランノキの成分研究		
大塚 英昭	65
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 部長

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25年7月10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0710第2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、キャラボク (*Taxus cuspidata* var. *nana*) の葉については、処方箋医薬品の主成分である paclitaxel を含むことが知られており、同物質の LD50 値は、経口、犬で 9mg/kg と毒薬相当であるため、専ら医薬品に指定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。ただし、海外市場では依然として新規の ED 治療薬類縁体の検出が報告されているため、UPLC-PDA-MS を用いた ED 治療薬類縁体の迅速分析法を確立した。他方、諸外国との情報交換及び情報収集を行った結果、米国において痩身用 Dietary Supplement の OxiELITE Pro の摂取によって肝障害が発生したとの情報があり、さらに調査を進めた。

天然物関係では、*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* 属植物について、昨年度の遺伝子情報の整備に引き続き、本年度は組織形態学的検討を行った。その結果、*Sida* 属植物の葉を組織形態学的に鑑別する場合はサンプリング部位として葉の背軸面の表面視による、とっくり状の腺毛の観察、検出が有用であり、遺伝子情報と併用することにより

鑑別の確度が上がる可能性が示された。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）に関して、その同科植物であるイランイランノキの葉の成分検討を実施した結果、Parkinson 病関連物質は得られなかったが、新規のリグナン化合物が単離同定された。

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薬品部
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）

丸山卓郎 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
室長

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 25 年 7 月 10 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 0710 第 2 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、332 成分（植物由来 236、動物由来 21、その他 75）ある。さらに、平成 25 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、対象物入手し、成分検索を行う。また、*Sida* 属植物の有害性評価及び規制の範囲を検討するため、昨年度の遺伝子配列解析に引き続き、本年度は組織形態学的検討を行う。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トゲバンレイシと同科植物である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 7 品目の本質について、文献調査等を行った。このうちキャラボク (*Taxus cuspidata* var. *nana*) の葉については、処方箋医薬品の主成分である paclitaxel を含むことが知られており、同物質の LD50 値は、経口、犬で 9mg/kg と毒薬相当であるため、専ら医薬品に指定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 25 年 9 月 30 日及び平成 26 年 2 月 21 日に「医薬品の成分本質に関する WG」が開催された。これまでの同 WG での議論を元に、平成 25 年 7 月 10 日に、医薬食品局長より「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」（薬食発 0710 第 2 号）が発出され、植物由来物等において、専ら医薬品成分のカバ（全草）から他名のカワカワを削除し、新たに専ら医薬品成分として kawakawa（全草）が指定された。また、その他（化学薬品等）において、ムタプロデナフィルが専ら医薬品成分に指定された。なお、kawakawa については、平成 26 年 7 月 9 日まで

の間は、その成分本質（原材料）の分類のみをもって、直ちに医薬品に該当するとの判断を行わないこととされている。

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

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」における「医薬品の範囲に関する基準」は順次改訂され、監視業務が強化された結果、瘦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、少なくなってきた。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 治療薬及びそれらの類縁体が検出されている。この 2 年、国内市場からの新規 ED 治療薬類縁体の報告は無いものの、海外市場では、依然として、新規の ED 治療薬類縁体の検出が報告されている。現在、当所で行っている瘦身用健康食品中の ED 治療薬及びその類縁体の分析業務は、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）に記載の方法に基づいて行われている。このものは、地方衛研での試験業務等を念頭に、汎用の LC-MS を用いた方法を提示しているが、現在では、より分離能の高い、UPLC が普及しつつあることから、本研究では、UPLC-MS を用いた ED 治療薬及びその類縁体の分析法について、検討を行った。Vardenafil と homosildenafil, hydroxyhongdenafil 及び tadalafil と xanthoanthrafil は、分子式が同一（それぞれ、MW 488, 389）のため、カラム分離することが必須となるが、UPLC-PDA-MS を用いた方法を検

討した結果、いずれの化合物も良好に分離、検出され、化合物群の中で、最も保持時間の長い imidazosagatriazinone でも、5 分以内に溶出され、既存の方法に比べ、分析時間を 1/5 に短縮した分析系の構築が出来た。

C.3 オオイタドリ中のアントラキノン類およびレスベラトロールの分析法の開発

イタドリ *Polygonum cuspidatum* は、寿命延長作用や抗動脈硬化作用を有するとされるレスベラトロールを含有し、イタドリを素材としたサプリメント類が米国等で販売されている。しかし、イタドリは劇薬相当の毒性を有するエモジン含有することから、我が国においては、食経験を有する若芽のみを非医とし、その他の地上部および地下部は専ら医薬品に分類し、薬事法の下で規制している。今般、健康食品として流通するオオイタドリ *P. sachalinense* の食薬区分上の取扱いについて、監視指導・麻薬対策課に照会があったことから、オオイタドリのアントラキノン類含量について調べる必要がある。しかし、既報の *Polygonum* 属植物のアントラキノン類の分析法は、HPLC によるため分析時間が長く、また、各ピークの特異性にもやや疑問があるため、本研究では、LC/MS を用いたオオイタドリのアントラキノン類およびレスベラトロールの迅速定量分析法の開発を検討した。その結果、レスベラトロール及び 8 種のアントラキノン類の標準品を約 10 分以内に溶出させることができ、既報の分析法と比較して、分析時間を 3 分の 1 程度に短縮する条件設定が可能となった。また、それぞれの標準品における真度及び精度は概ね良好であった。

C.4 専ら医薬品成分を含む健康食品 OxyELITE

Proに関する調査研究

2013年9月に米国ハワイ州においてDietary Supplement「OxyELITE Pro」の摂取との関連が疑われる急性肝炎及び肝不全の健康被害が報告され、その予防的措置としてFDAから製品の自主的販売中止及び使用中止勧奨が呼び掛けられ、最終的には2013年11月に製品のリコールが実施された。同製品は我が国で「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」に記載されているヨヒンベを含むため、無承認無許可医薬品を含有することになり、日本国内で業として流通されることはなかったが、インターネットの個人輸入により摂取した人の中から肝炎の発症が2件報告されている。

OxyELITE Proには2つの処方(Original Formula及びNew Formula)が知られ、前者にはGeranium茎の有効成分として1,3-Dimethylamylamine(1,3-DMAA)の配合が表示され、後者にはAgele marmelosの葉の成分として、アエゲリン(Aegeline)(N-[2-hydroxy-2(4-methoxyphenyl)ethyl]-3-phenyl-2-propenamide)の配合が表示されていた。1,3-DMAA及びアエゲリンは、食品安全強化法(Food Safety Modernization Act: FSMA)において新規ダイエタリー成分(New Dietary Ingredient: NDI)(1994年10月15日以前に食品あるいはサプリメントとして販売実績のない成分)と規定される成分であり、販売業者は必要な安全性評価をFDAに報告する義務がある。FDAは安全性評価の報告に関して警告したが、当該販売業者は応じなかったため、最終的にFDAよりFSMA法違反との宣言を受け、OxyELITE Proは新旧両処方とも自主的回収及び在庫の破棄に追い込まれた。

FDAによるこれらの措置により、米国内外と

もにOxyELITE Proによる健康被害はやがて収束するものと思われるが、これらは当該製品の安全性の不備を直接指摘するものではなく、含有されるNDIの安全性評価の不備を突いたものであり、1,3-DMAA及びアエゲリンのようなNDIが含有されていない場合には適用できない。Dietary Supplementsの販売前に、その安全性及び有効性の評価及び認可を求めない制度における課題点が改めて浮き彫りとなったものと思われる。

C.5 組織形態学的検討に基づく *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* 属植物について、昨年度は遺伝子情報の整備を行ったが、引き続き本年度は組織形態学的検討を行った。検討部位は *Sida* 属植物の利用部位として最も多用される葉とし、いかなる時期の採集品でも観察可能な固定的な組織形態学的特徴を見出す目的で、葉における毛茸について観察した。*S. cordifolia* 及び *S. rhombifolia* ではアオイ科植物に特有な星状毛が観察され、その分布量と密度、構成する剛毛の本数、1箇所から叢生する剛毛の本数において種間差は多少認められたが、同一種内では季節的変動をほとんど示さなかった。一方、*S. hermaphrodita* では同じ個体に由来する葉でも星状毛の分布が認められない株や、葉の腺毛に多様さがあるなど、変異が大きいことが明らかになった。とっくり状の腺毛は、*S. cordifolia* および *S. rhombifolia* で認められ、その分布量において季節的消長が認められた。すなわち盛夏以降、向軸面ではこの形態の腺毛が観察さ

れず、背軸面でも減少傾向にあった。ただし背軸面では分布量は減るが、すべて脱落、消失することはなく一定の割合で残存していた。以上より、*Sida* 属植物の葉を組織形態学的に鑑別する場合はサンプリング部位として葉の背軸面の表面視による、とっくり状の腺毛の観察、検出が有用であることが示された。同時にアオイ科植物特有の星状毛を併せて見出すことにより、植物乾燥品もしくは葉由来の商品が流通した際に、当該試料がアオイ科 *Sida* 属植物由来と同一示唆の可能性が示唆された。

C.6 バンレイシ科植物イランイランノキの成分分析

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が、時としてこの葉の茶としての飲用と非典型的 Parkinson 病的症状を呈することとの関連が示唆されている。そこで、同科植物であるイランイランノキ (*Cananga odorata* var. *odorata*) の葉について、擬似的 Parkinson 病を引き起こす成分等の検索を行った。その結果、3 種の新規リグナン化合物及び、7 種の既知化合物を単離同定した。Tetrahydrobenzyliso-quinoline (TBQ) は Parkinson 病の発症で脳内に増加すると言われており、昨年度の本研究においてトゲバンレイシの葉より TBQ と構造が類似した化合物が単離された。今回、イランイランノキの葉のメタノール抽出物を酢酸エチル及びブタノールで分配したうちのブタノール画分から同様の化合物は単離されなかった。イランイランノキはトゲバンレイシと近縁であり、また、性的興奮を惹起する目的で使用されることなどを勘案して、今後さらに、酢酸エチル画分についても検

討する必要があると思われる。

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、また、国内の店頭販売のものから検出されるケースは少なくなってきたものの、インターネットを介して販売される強壯用製品から依然として検出される ED 治療薬及びそれらの類縁体について、既存の方法に比べて 1/5 に分析時間を短縮した分析法を確立した。

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、オオイタドリに含有されるアントラキノン類の分析において、LC/MS を用い、HPLC による既報の分析法と

比較して、分析時間を 3 分の 1 程度に短縮する分析法を確立した。また、イランイランノキの葉より新規リグナン化合物を単離構造決定した。さらに、規制の範囲を確認する目的で、*Sida* 属植物の組織形態学的な鑑別について検討し、サンプリング部位として葉の有用性を示し、すなわち、葉の背軸面の表面視によるとつくり状腺毛の検出と遺伝子情報と併用することが、鑑別の確度を上げる可能性が示された。

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

OxyELITE Pro (米国製) について、個人輸入をした友人から購入した 20 代女性が 2013 年 10~11 月に約 1 か月間ダイエット目的で服用したところ、急性肝炎と診断され、2013 年 12 月 13 日から入院した。さらに、同製品をインターネットにて購入し、摂取した 30 代女性が食欲不振・吐き気・嘔吐・黄だんの症状で入院した。

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) Zaima, K., Saisho, K., Maruyama, T. and Goda, Y.: LC-PDA-MS analysis of dapoxetine and flibanserin. *Jpn. J. Food Chem. Safety*, **20**, 119-123 (2013).
- 2) Kumeta, Y., Maruyama, T., Wakana, D., Kamakura, H. and Goda, Y.: Chemical analysis reveals botanical origin of shatavari products and confirms of absence of alkaloid asparagine A in *Asparagus racemosus*. *J. Nat. Med.*, **67**, 168-173 (2013).
- 3) Wakana, D., Kawahara, N. and Goda, Y.: Two new pyrrolidine alkaloids, codonopsinol C and codonopiloside A, isolated from *Codonopsis pilosula*. *Chem. Pharm. Bull.*, **61**, 1315-1317 (2013).
- 4) Kawakami, S., Toyoda, H., Matsunami, K., Otsuka, H., Shinzato, T., Takeda, Y., Kawahata, M., and Yamaguchi, K.: Eight new diterpenoids and two new nor-diterpenoids from stems of *Croton cascarilloides*. *Chem. Pharm. Bull.*, **61**, 411-418 (2013).
- 5) 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.*, **68**, 220-224 (2014).
- 6) Goda, Y.: Analysis and identification of illegal constituents in health food products implicitly advertizing tonic or slimming effect in the National Institute of Health Sciences in Japan. *Yakugaku Zasshi*, **134**, 197-202 (2014).
- 7) Zaima, K., Wakana, D., Demizu, Y., Kumeta, Y., Kamakura, H., Maruyama, T., Kurihara, M. and Goda, Y.: Isoheleproline, A New Amino Acid-Sesquiterpene Adduct, from *Inula helenium*. *J. Nat. Med.*, **68**, 432-435 (2014).

学会発表等

- 1) 勝井美果, 杉本 幸子, 松浪 勝義, 大塚英昭 イランイランノキ (*Cananga odorata* var. *odorata*) の新規リグナン誘導体研究 日本薬学会第 133 年会, 札幌 (2013.3).
- 2) Saisho, K., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: “Survey of the emergence of erectile dysfunction medicines and their related compounds adulterated to health food products in Japan for the last decade” 51th Annual meeting of International Association of Forensic Toxicologists Funchal, Madeira Is., Portugal (2013.9).
- 3) 在間一将, 最所和宏, 丸山卓郎, 合田幸広, Dapoxetine および Flibanserin の LC-PDA-MS 分析, 日本食品化学学会第 19 回総会学術大会, 名古屋 (2013.8).
- 4) 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, 東京 (2013.9).
- 5) 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, 東京 (2013.11).

- 6) 合田幸広, 分析から判る, 健康食品の品質に関する課題, 生薬分析討論会, 大阪 (2013.11).
- 7) 合田幸広, 分析から判る健康食品の品質の問題点, 健康ジャーナルセミナー, 東京 (2014.2).
- 8) 浅沼舞, 山路誠一, 伏谷眞二, 若菜大悟, 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 合田幸広, 杉村康司, 飯田修, 李昭瑩, *Sida* 属植物の組織形態学的研究 (5), 日本薬学会第 134 年会, 熊本 (2014.3).

報道発表等

- 1) 平成 24 年度無承認無許可医薬品等買上調査の結果について (2013 年 10 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/0000027121.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薬品部長 合田幸広

国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 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 7 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。このうちキャラボク (*Taxus cuspidata* var. *nana*) の葉については、処方箋医薬品の主成分である paclitaxel を含むことが知られており専ら医薬品に指定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

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 25 年 7 月 10 日付薬食発 0710 第 2 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」）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）の有効性およ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 薬食発第0417001号）され、専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）が311成分（植物由来232、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25年7月10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0710第2号）では、新たに、専ら医薬品成分として、kawakawa（全草）及びムタプロデナフィルが指定され、専ら医薬品として使用される成分本質は、332成分（植物由来236、動物由来21、その他75）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 に記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 等に記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ツ(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ツ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 7 品目のうち、キャラボク (*Taxus cuspidata* var. *nana*) の葉については、処方箋医薬品の主成分である paclitaxel を含むことが知られており、同物質の LD50 値は、経口、犬で 9mg/kg と毒薬相当であるため、専ら医薬品に指定すべき成分本質であるものと考察した。

他方、霊芝孢子粉及び霊芝孢子油については、特に問題なく、既に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）と判断されている、霊芝の子実体に含まれているという解釈でよいものと考えられた。また、海洋性植物プランクトンは、問い合わせられたものに限れば、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、含まれている種を全て特定すると言うことは不可能

であり、このようなものは、リスト化せず個別に回答すべきものと判断した。なお、添付のデータから、ヒ素の含量が 1.6ppm とあり、米での平均含量 0.15ppm 程度、生薬での通常の上限值 2.0ppm に近いことが判明した。トータルダイエツスタディによれば、日本人はヒ素を、1 日あたり 0.2mg 摂取するが、このものをかりに 100 g とすると、平均摂取量の倍程度、ヒ素を摂取することになる。また PTWI は、 $2.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/day で、50 k g の人だと、0.1mg/day が許容度で、70 g 程度とると容易に PTWI をオーバーすることになり、この点を、申請者に伝えるべきと考えられた。

また、これまでの検討成果を元に、平成 25 年 9 月 30 日及び平成 26 年 2 月 21 日に「医薬品の成分本質に関する WG」が開催され、前者の WG では、以下の判断がなされた。

○ カントウタンポポ（地上部・根）

「判断基準」に該当する項目がなく、地上部、根について食経験があること。キク科の植物であり、一般的視点から見ても、安全性に問題のある成分が含まれる可能性は極めて低いことから、医薬品的効能効果を標榜しない限り専ら医薬品と判断しない成分本質に該当する、という結論になった。

使用部位は「全草」とする。

○ クロレラ (*Parachlorella Kessleri*) (藻体)

すでに「クロレラ」は医薬品的効能効果を標榜しない限り専ら医薬品と判断しない成分本質と判断されており、「判断基準」に該当する項目がなく、クロレラ科パラクロレラ属に属する当該照会成分本質についても安全性の問題はないことから、医薬品的効能効果を標榜しない限り専ら医薬品と判断しない成分本質に該

当する、という結論になった。

クロレラの使用部位を「藻類・エキス」から「藻体」に改める。

○ セミタケ（子実体）

「判断基準」に該当する項目がなく、安全性も問題ないことから、医薬品的効能効果を標榜しない限り専ら医薬品と判断しない成分本質に該当する、という結論になった。すでに医薬品的効能効果を標榜しない限り専ら医薬品と判断しない成分本質と判断されている「トウチュウカソウ」は今回申請された特定のセミタケを包含する概念であることから、新規のリスト収載は行わない、という結論になった。

「トウチュウカソウ」の使用部位を「全草」から「子実体及びその寄主であるセミ類の幼虫を乾燥したもの」に改める。

○ ベニクスノキタケ（菌糸体）

「判断基準」に該当する項目がなく、安全性も問題ないことから、医薬品的効能効果を標榜しない限り専ら医薬品と判断しない成分本質に該当する、という結論になった。

名称は「アントロディア カンフォラタ」とし、別名に学名である「*Antrodia camphorata*」を記す。使用部位は「菌糸体」とする。

○ ヨーロッパブドウ（葉・葉柄）

本成分本質については、食経験が豊富であり、特に問題となる有害情報が知られてないこと。また、提出資料からは直ちに専ら医薬品として規制が必要と考えられるような安全性に係る情報は認められないことが確認され、さらに「判断基準」に該当する項目がないことから、医薬品的効能効果を標榜しない限り専ら医薬品と判断しない成分本質に該当する、という結論になった。

すでに「ブドウ」の茎・種子・種皮・葉・花

は医薬品的効能効果を標榜しない限り専ら医薬品と判断しない成分本質と判断されており、本申請について、区分の変更は行わない、という結論になった。葉柄は葉に含まれるので、リストに追記は行わない。

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

論文発表

1) Zaima, K., Wakana, D., Demizu, Y., Kumeta, Y., Kamakura, H., Maruyama, T., Kurihara, M. and Goda, Y.: Isoheleproline, A New Amino Acid-Sesquiterpene Adduct, from

Inula helenium. *J. Nat. Med.*: on line available (2014).

- 2) Goda, Y.: Analysis and identification of illegal constituents in health food products implicitly advertizing tonic or slimming effect in the National Institute of Health Sciences in Japan. *Yakugaku Zasshi*, **134**: 197-202 (2014).
- 3) Maruyama, T., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R. and Goda, Y.: Botanical origin of dietary supplements labeled as “kwao keur”, a folk medicine from Thailand. *J. Nat. Med.*, **68**: 220-224 (2014).
- 4) Zaima, K., Saisho, K., Maruyama, T. and Goda, Y.: LC-PDA-MS analysis of dapoxetine and flibanserin. *Jpn. J. Food Chem. Safety*, **20**: 119-123 (2013).
- 5) Wakana, D., Kawahara, N. and Goda, Y.: Two new pyrrolidine alkaloids, codonopsinol C and codonopiloside A, isolated from *Codonopsis pilosula*. *Chem. Pharm. Bull.*, **61**: 1315-1317 (2013).
- 6) Kumeta, Y., Maruyama, T., Wakana, D., Kamakura, H. and Goda, Y.: Chemical analysis reveals botanical origin of shatavari products and confirms of absence of alkaloid asparagamine A in *Asparagus racemosus*. *J. Nat. Med.*, **67**: 168-173 (2013).

学会発表等

- 1) 合田幸広, 生活に即した薬学 レギュラトリーサイエンス の実践, 健康食品の品質とニセ薬の話を中心に, 星薬科大学早期体験学

- 習講義，東京（2012.4）
- 2) 在間一将，最所和宏，丸山卓郎，合田幸広，
Dapoxetine および Flibanserin の
LC-PDA-MS 分析，日本食品化学学会第 19 回
学術大会・総会，名古屋（2012.8）.
 - 3) 徳本廣子，下村裕子，袴塚高志，小関良宏，
合田幸広，医薬品中に混入するタバコ葉の
鑑別法，日本生薬学会第 60 年会，当別
（2012.9）.
 - 4) Saisho, K., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.
“Survey of the emergence of erectile
dysfunction medicines and their related
compounds adulterated to health food
products in Japan for the last decade”
51th Annual meeting of International
Association of Forensic Toxicologists
Funchal, Madeira Is., Portugal(2013.9).
 - 5) 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，東京（2013.9）.
 - 6) 最所和宏，花尻（木倉）瑠理，合田幸広，平
成 24 年度無承認無許可医薬品の買い上げ長
茶について-強壯用健康食品等-，全国衛生
化学技術協議会年会，富山（2012.11）.
 - 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，東京（2013.11）.
 - 8) 合田幸広，「健康食品」の品質に関する課
題，日本アントシアニン研究会第 3 回研究
会，東京（2012.11）.
 - 9) 合田幸広，分析から判る，健康食品の品質
に関する課題，生薬分析討論会，大阪
（2013.11）
 - 10) 合田幸広，分析から判る健康食品の品質の
問題点，健康ジャーナルセミナー，東京
（2014.2）.
- 報道発表等
- 1) 平成 24 年度無承認無許可医薬品等買上調査
の結果について（2013 年 10 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/0000027121.html>

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室長 丸山卓郎

ED 治療薬及び類縁体の UPLC-PDA-MS 分析について

研究要旨 UPLC-PDA-MS を用いた ED 治療薬及びその類縁体の迅速分析法について検討を行った。その結果、既存の方法に比べ、分析時間を 1/5 に短縮した方法を構築した。

協力研究者

在間一将 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
派遣研究員

最所和宏 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
主任研究官

鎌倉浩之 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
主任研究官

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、少なくなってきた。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 治療薬及びそれらの類縁体が検出されている¹⁻⁸⁾。また、この 2 年、国内市場からの新規 ED 治療薬類縁体の報告は無いものの、海外市場では、依然として、新規の ED 治療薬類縁体の検出が報告されている⁹⁻¹⁰⁾。

A. 研究目的

近年、健康食品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、

現在、当所で行っている痩身用健康食品中の ED 治療薬及びその類縁体の分析業務は、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」¹¹⁾ に記載の方法に基づいて行われている。このものは、地方衛研での試験業務等を念頭に、汎用の LC-MS を用いた方法を提示しているが、現在では、より分離能の高い、UPLC が、普及しつつあることから、本研究では、UPLC-MS を用いた ED 治療薬及びその類縁体の分析法について、検討を行った。

B. 研究方法

1. 実験材料

Vardenafil は、バイエル薬品株式会社より譲り受けたものを使用した。homosildenafil は、含有健康食品から、単離・精製し、NMR により構造を確認したものをを用いた。

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、当該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。これらの製品の詳細は Table 1 に示した。

2. 実験方法

2-1. 試料調製

ED 治療薬およびその類縁体を含有する健康食品、それぞれ 100 mg に 1%ギ酸溶液/アセトニトリル (1/4) 1 mL を加え、10 分間振とう抽出を行った。さらに遠心分離を 3000 G にて 5 分間行い、上清を分析用試料溶液とした。

2-2. UPLC-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¹⁾。

UPLC 条件

装置：UPLC Xevo TQD (Waters)

カラム：ACQUITY UPLC HSS T3 (2.1×150 mm, 1.8 μm, Waters)

移動相 A 液：5 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH3.5)

移動相 B 液：アセトニトリル

グラジエント (A 液/B 液)：60/40 (0 min) -

52/48 (2 min) - 0/100 (7 min)

流速：0.5 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 (190-600 nm)

MS 条件

イオン化法：ESI⁺ 及び ESI⁻

乾燥ガス流量：600 L/hr

コーンガス流量：50 L/hr

ソース温度：80 °C

乾燥ガス温度：450 °C

キャピラリー電圧：3.0 kV

コーン電圧：50 V (+), -110 V (-)

質量電荷比範囲：100-1200

C. 研究結果

Fig. 1 に示した化合物群の UPLC-MS による一斉分析を考える時、vardenafil と homosildenafil, hydroxyhongdenafil 及び tadalafil と xanthoanthrafil は、分子式が同一 (それぞれ、MW 488, 389) のため、カラム分離することが必須となる。そこで、まず初めに、vardenafil 標品と homosildenafil 含有製品である LOVE² 抽出液の混合液を調製し、流速、0.5 mL, 50% B 液の条件で、分析を行った。その結果、両化合物は、良好に分離した (Fig. 2)。そこで次に、一連の化合物の中で、最も保持時間の短い hydroxyhongdenafil を含有する製品である HIDEYOSHI の抽出液を上記の条件で分析したところ、当該ピークは、システムピークと同じ時間に溶出され、不適當であった (Fig. 3)。このため、実験項に記載の移動相条件に、グラジエント条件を変更し、再度、分析を行ったと

ころ、上記の問題は、回避された (Fig. 4). 次に, tadalafil 含有製品である阻茎増大丸の抽出液に xanthoanthrafil 標準溶液を混合した試料液を調製し, 同じ条件で分析したところ, 両者は, 良好に分離された (Fig. 5). また, 同じ条件で, vardenafil と homosildenafil の混合液を分析したところ, Fig. 2 と同様, 良好な分離が観察され, hydroxyhongdenafil の保持時間とも十分な差があった (Fig. 6).

本分析条件で, 各健康食品製品の抽出液を分析した結果を Figs. 4, 7-8 に示した. いずれの化合物も良好に分離, 検出され, 化合物群の中で, 最も保持時間の長い imidazosagatriazinone でも, 5 分以内に溶出された.

また, Waters 社は, UPLC/MS/MS を用いた健康食品中の ED 治療薬のスクリーニング法を, アプリケーションノートとして, 公表しているが, その中で, ESI ネガティブモードでの測定の際, コーン電圧を 105 V とすることで, sildenafil 及び vardenafil 誘導体に共通するフラグメントイオン m/z 282 を検出することを報告している¹²⁾. 今回の研究で用いた健康食品中に含まれる化合物群の内, homosildenafil, sildenafil, acetyl acid, hydroxyhomosildenafil, vardenafil では, コーン電圧を 110 V とすることで, 報告通り, m/z 282 のフラグメントイオンピークを検出し, sildenafil 及び vardenafil 誘導体のスクリーニングに有用であることが確かめられた (Figs. 4-8).

一方, 近年では, コアシェルカラムと呼ばれる担体の中心に移動相不透過のビーズを有し, その周りに吸着剤を配した新しいタイプのカラムが多くメーカーより製造, 市販されてい

る. このカラムの特徴は, 通常の全多孔性の担体に比べ, カラム圧を抑えることが出来ることから, より粒子径が小さく, 分離能の高いカラムを, 低い背圧で使用することが出来るとされている. 本研究においても, Waters 社のコアシェルカラムを使用し, さらなる分析条件の向上を試みたが, 中心が移動相不透過であるため, 試料処理量が小さく, ピーク形状が崩れやすい, 期待した程には, カラム圧が下がらず, 流速が上げられないなどの理由により, 奏効しなかった (Fig. 9).

D. 考察

強壯用健康食品に混入される ED 治療薬及びその類縁体の迅速分析法として, UPLC-PDA-MS を用いた方法を検討した結果, 既存の方法に比べ, 分析時間を 1/5 に短縮した分析系の構築が出来た. 今後, 定量性についてのデータを揃えることで, ED 治療薬及びその類縁体の迅速分析に有用であると思われる. また, ESI ネガティブモードを用いての sildenafil, vardenafil 誘導体のスクリーニングについても, 今回の研究で用いた化合物群の内, 5 化合物で, 有用性が確認された. 今後, 他の化合物についても知見を増やすことで, より有用性が増すものと思われる.

E. 結論

UPLC-PDA-MS を用いた ED 治療薬及びその類縁体の迅速分析法について, 検討を行い, 既存の方法に比べ, 分析時間を 1/5 に短縮した方法を構築した.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

在間一将, 最所和宏, 丸山卓郎, 合田幸広,
Dapoxetine および Flibanserin の
LC-PDA-MS 分析, 日本食品化学学会第 19
回総会, 学術大会, 2013 年 8 月, 名古屋

参考文献

- 1) Blok-Tip L., Zomer B., Bakker F., Hartog K. D., Hamzink M., Ten Hove J., Vredenburg 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/050623-1.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) P. Jankovics, S. Lohner, A. Darcsi, J. Németh-Palotás, S. Béni, Detection and structure elucidation of hydroxythioildenafil as an adulterant in a herbal dietary supplement, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **74**, 83-91 (2013).
- 10) G. Zhang, Y. Yu, X. Wu, J. Li, Separation and structural elucidation of a new tadalafil analogue Diethylaminopretadalafil as an adulterant in a dietary supplement, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, in press.
(DOI:<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jpba.2014.01.043>)
- 11) 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.
- 12) Salman A., Nayan S. M., Michelle W., UPLC/MS/MS for the screening, confirmation, and quantification of drugs illegally added to herbal/dietary supplements for the enhancement of male sexual performance, application note from Waters. co. ltd. This document is available in the URL (<http://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720004511en.pdf>).