

## LC-MS/MS による「いわゆる健康食品」等に含まれる 医薬品成分の分析（平成 21 年度～平成 30 年度）

小山和志<sup>1</sup>・鎌田光貴<sup>1</sup>・疋田晃典<sup>1,2</sup>・天野保希<sup>1,3</sup>・加賀野井祐一<sup>1,4</sup>  
・宮川あし子<sup>1</sup>・西澤洋一<sup>2</sup>・岩松秀雄<sup>2</sup>・土屋としみ<sup>1</sup>

平成 21 年度からの 10 年間で当研究所が実施した「いわゆる健康食品」等に含まれる医薬品成分の分析について、その方法及び結果を取りまとめた。

検体は県内の小売店で一般的に販売された商品であり、長野県健康福祉部薬事管理課の薬事監視員が買い上げたものである。この試買ではパッケージの表示から痩身・強壯用等の医薬品成分の含有が疑われる商品が対象となっている。

分析は高感度で選択性に優れた液体クロマトグラフトリプル四重極質量分析法を用い、合計 119 検体延べ 2,499 項目について行った。

**キーワード：**いわゆる健康食品、無承認・無許可医薬品、試買、強壯薬、痩身薬、センノシド、LC-MS/MS

### 1 はじめに

近年、テレビショッピングやインターネットで健康に関する食品（以下「いわゆる健康食品」）の広告を頻繁に目にするようになり、ドラッグストアにはこれらの販売コーナーが設けられている。それらのことは食生活の変化や健康志向の高まりによるものと思われ、内閣府食品安全委員会の報告書<sup>1)</sup>では、4～6 割の国民は何らかの形で摂取した経験があるとしている。

「いわゆる健康食品」等の中には、医薬品成分が含まれるものがあり、それらは無承認・無許可医薬品として取り扱われる。どのような医薬品成分が含まれるかは不明なことが多く、分析項目及びその分析方法を決定するのが難しい現状にある。そのため無承認・無許可医薬品の分析には、含まれる成分の推測及び可能な限り多成分の分析が必要になる。推測には商品パッケージの表示や入手・健康被害状況の解析が重要と考えられる。無承認・無許可医薬品による健康被害は、死亡例を含む重篤なものも多く厚生労働省のホームページ<sup>2)</sup>で報告されている。

当研究所では長野県健康福祉部薬事管理課からの行政依頼に基づき、「いわゆる健康食品」等に含まれる医薬品成分の分析を高感度で選択性に優れた液体クロマトグラフトリプル四重極質量分析法（以下 LC-MS/MS 法）により実施している。段階的に検査

項目を見直し、それ以前の高速度液体クロマトグラフ法（以下 HPLC 法）等と比べて、大幅に検査項目を増やすことができた。分析法の検討では、行政検査目的や健康被害発生時に適切に対応するため、パッケージの表示から含有が疑われる医薬品群により分類し、痩身用医薬品成分を主としたグループ（以下痩身系グループ）、強壯用医薬品成分を主としたグループ（以下強壯系グループ）及びその他の 3 グループの分析法を順次開発した。分析項目の選定にあたっては主に国内の検出事例を参考にしたが、標準品の入手が追いつかないこともあった。

分析は平成 21 年度から平成 30 年度までの 10 年間で合計 119 検体、延べ 2,499 項目実施した<sup>3)</sup>。その結果、医薬品医療機器等法<sup>4)</sup>違反はなかった。

この度、当研究所で実施した「いわゆる健康食品」等に含まれる医薬品成分の分析について、その方法及び結果を取りまとめたので報告する。また、その際若干の知見が得られたので併せて報告する。

### 2 分析方法

#### 2.1 検体

長野県無承認・無許可医薬品等買上調査実施要領に基づき、薬事管理課の薬事監視員が県下の小売店で買い上げた「いわゆる健康食品」等を検体とした。この要領は薬事管理課が毎年度策定し、痩身・強壯

1 長野県環境保全研究所 食品・生活衛生部 〒380-0944 長野市安茂里米村 1978

2 現：長野県健康福祉部 薬事管理課 〒380-8570 長野市南長野幅下 692-2

3 現：長野県長野保健福祉事務所 食品・生活衛生課 〒380-0936 長野市中御所岡田 98-1

4 現：長野県飯田保健福祉事務所 食品・生活衛生課 〒395-0034 飯田市追手町 2-678

効果等が疑われる標榜をすることにより、医薬品医療機器等法に抵触するおそれのある商品を試買の対象としている。

## 2.2 試薬及び標準品

### 2.2.1 試薬

関東化学又は富士フィルム和光純薬（旧和光純薬を含む）製の LC/MS 用、高速液体クロマトグラフィー用、残留農薬試験・PCB 試験用を任意に用いた。

### 2.2.2 標準品

標準品として使用した試薬には、局方生薬試験用等標準品・生化学用・特級・医薬品等で濃度や入手経路が明らかなものを用いた。製造等は関東化学、富士フィルム和光純薬（旧和光純薬を含む）、シグマ及びキシダ化学等の他、国立医薬品食品衛生研究所（以下国衛研）からの分与品も使用した。

### 2.3 試料溶液の調製

試料は検体を次の操作により均一化して用いた。粒状、粉末状等の固形の検体は乳鉢で粉碎均一化した。粘性の高い軟カプセル内容物等の液状検体はスパーテル等を用い、ドリンク等の粘性の低い検体は振とうにより混合均一化した。

その試料から図1のフローにより試料溶液を調製して LC-MS/MS 法、必要に応じてガスクロマトグラフ質量分析法（以下 GC-MS 法）により分析を行った。

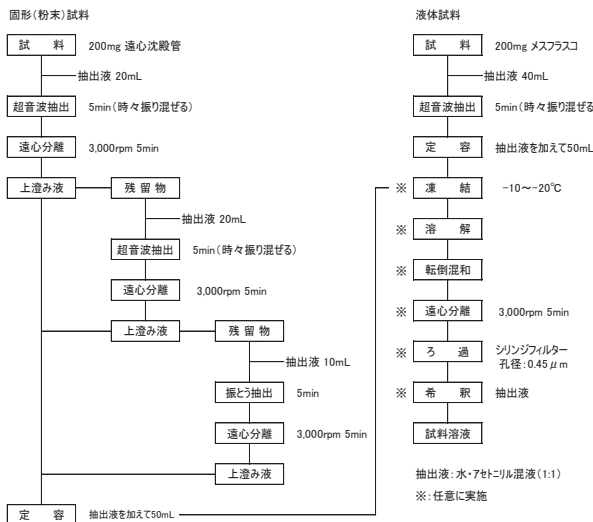


図1 試料溶液調製フロー

## 2.4 分析装置

### 2.4.1 LC-MS/MS 法

LC：島津製作所、Prominence

MS/MS：サーモフィッシャーサイエンティフィック、TSQ Quantum Ultra EMR

LC-MS/MS 操作条件を表1及び表2に示した。

表1の分析カラム等で示した②は親水性相互作用クロマトグラフィー（以下 HILIC）における条件である。

表1 LC-MS/MS 操作条件

LC操作条件			
カラム	①:Inertsil ODS-SP(3.0mmI.D.×150mm 3µm, ジーエルサイエンス) ②(HILIC):Inertsil HILIC(3.0mmI.D.×150mm 3µm, ジーエルサイエンス)		
カラム温度	:40℃		
移動相	A:アセトニトリル B:0.1%酢酸		
グラジエント	条件①		
	時間(min)	A液(%)	B液(%)
	0	5	95
	5	5	95
	25	100	0
	30	100	0
	30.1	5	95
	35	5	95
	条件②(HILIC)		
	時間(min)	A液(%)	B液(%)
	0	95	5
	15	30	70
	17	30	70
	17.1	95	5
	23	95	5
流量	:0.4mL/min		
保持時間(目安)	:表2参照		
試料温度	:5℃		
注入量	:5µL		
MS/MS操作条件			
イオン化法	:ESI		
スプレー電圧	(+):3000(V) (-):2000(V)		
シーヌガス圧	:50(unit)		AUXガス圧:25(unit)
キャピラリー温度	:330℃(瘦身系:350℃)		ペーポライザー温度:330℃(瘦身系:350℃)
SRM条件等	:表2参照		

### 2.4.2 GC-MS 法

GC：アジレント、6890N

MS：日本電子、JMS-Q1000GC/K9

GC-MS 法の操作条件を以下に示した。GC-MS 法は主に確認（定性）試験に用いたが、分析にあたっては標準・試料溶液をアセトン等へ転溶した。

カラム：DB-5MS (0.25mmI.D.×30m 0.25µm, アジレント)

カラム温度：50℃ (1min) → (25℃/min) → 125℃ (0min) → (10℃/min) → 300℃ (10min)

キャリアーガス：ヘリウム, 1mL/min

イオン化モード：EI

分析モード：スキャン

注入方法：スプリットレス

注入口温度：250℃

イオン源温度：200℃

インターフェース温度：250℃

注入量：2µL



## 2.5 検量線

分析グループに従い、各 0.5~100ng/mL 程度の水・アセトニトリル混液 (1:1) 溶液の標準溶液列を調製した。その溶液列を分析装置に注入して得られたピーク面積から絶対検量線を作成した。

## 2.6 定量下限値

定量下限値は各 5ng/mL の標準溶液を 5 回分析し、対応する試料濃度を求めた。その濃度の標準偏差の 10 倍 (10 $\sigma$ ) を定量下限値とした。各定量下限値は表 2 に示した。

## 3 結果及び考察

### 3.1 検体

分析を行った「いわゆる健康食品」等 119 検体の内訳を表 3 に示した。痩身系グループ 59、強壯系グループ 47、その他 13 であった。表 3 には検体の性状も併せて示したが、強壯系では液体の検体が比較的多い等各グループで特色があった。

表 3 検体の内訳

	検体数	検体の性状					備考 (分析年度)
		粒	粉末	CAP. <sup>※1</sup>	液体	T.B. <sup>※2</sup>	
痩身系	59	35	4	9	2	9	H26~H30
強壯系	47	14	-	22	11		H21,H23~H25
その他	13	4	5	1	-	3	H22
合計	119	53	9	32	13	12	-

注) ※1:CAP.;カプセル, ※2:T.B.;ティーバッグ

### 3.2 分析方法

#### 3.2.1 標準品

標準品グレードで市販されていた試薬は、センノシド (以下 Se.) A (局方生薬試験用) 及び Se.B (局方生薬試験用) 等を除きわずかであったため、それらを除き、特級・生化学用・医薬品・国衛研からの分与品等で濃度や入手経路の明らかなものも含め標準品として使用した。中でもシルデナフィル類似物質については、試薬製造業者等からの供給が追いつかないことも多く、国衛研からの分与品も使用した。

#### 3.2.2 分析条件等の検討

分析条件については、先に報告した方法<sup>5)</sup>を基本に、国内の検出状況等を考慮しながら検査項目の整理及び追加を行った。前報では 1 グループ (10 成分)

であったが、この度はパッケージの表示等から含有が疑われる医薬品群により、痩身系グループ (23 成分)、強壯系グループ (24 成分) 及びその他 (12 成分) の 3 グループに分類した。LC-MS/MS 法上の分析グループでは、更に痩身系グループ及び強壯系グループにおける各成分の分離状況等を考慮し、それぞれ 2 グループに分けた。分析グループは痩身系 2、強壯系 2、その他の 5 グループとした。項目追加にあたり、分析カラムは同じ ODS であるが低極性物質と高極性物質の保持バランスに優れるとされた Inertsil ODS-SP (3.0mmI.D.×150mm 3 $\mu$ m, ジーエルサイエンス) を使用した。Selected Reaction Monitoring (以下 SRM) 条件の決定にあたっては、各成分約 0.5 $\mu$ g/mL の水・アセトニトリル混液 (1:1) 溶液を MS/MS へインフュージョン注入し最適化を行った。そこで得られた各トランジションに係る LC-MS/MS からの指示値 (ピーク面積) 等を考慮し、定量用トランジション、確認用トランジションを決めた。LC-MS/MS 法の分析モードは通常 SRM であるが感度等を勘案し、フルオキセチン、リドカイン及びシルデナフィル以下 11 物質については、Selected Ion Monitoring (以下 SIM) モードも併用した。SIM モードでは、コリジョンエネルギーを変化させることにより感度変動することが分かったため、段階的に変え最適値を採用した。

アカルボースは、通常の逆相クロマトグラフィーでの保持が弱く、実試料では適切な分析ができないことも懸念されたため、HILIC 条件を追加した。

確認試験には LC-MS/MS 法のみでは不十分な場合等で GC-MS 法を併用した。

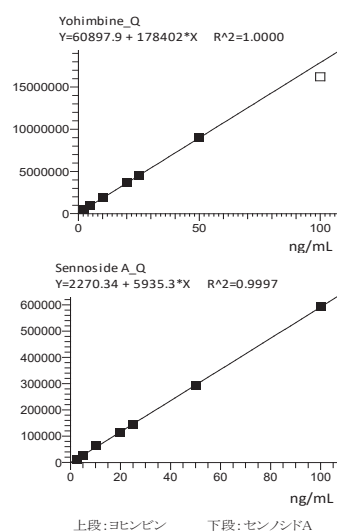


図 2 代表的な検量線

検量線は物質ごとに直線性が得られる濃度範囲が異なるため、それぞれその範囲内で分析を行った。代表的な検量線を図2に示した。

### 3.2.3 添加回収試験

検体が医薬品医療機器等法に違反するかどうかを判断するためには、医薬品成分の検出の有無が主な決め手であるがその含有量も判断材料の一つとなる。そこで分析法の精度保証のため添加回収試験を行った。均一化した固形試料及び液体試料約200mgに対し、各成分1μgを添加し3併行で行った。その結果を表2に示した。それぞれの平均回収率は56~124%, 72~122%, CVは0.3~19.5%, 0.3~7.8%であり概ね良好であった。しかし、検体には数品目から数十品目以上の原材料が表示されているものまであり、マトリックスが多種多様であった。このことから、それらの測定値には留意が必要であると考えられた。

## 3.3 分析結果

### 3.3.1 概要

分析結果を表4に示した。年度単位で分析グループを変えながら、合計119検体、延べ2,499項目の分析を実施した。その結果、痩身系グループ17検体からSe.A及びSe.Bを検出したが、医薬品医療機器等法で禁止されているセンナ及びダイオウ等由来であることを確認できなかったため違反はなかった。

表4 「いわゆる健康食品」等の分析結果

	検体の種類 (グループ)	検査数			検出項目	検出数	違反数
		検体	項目	延べ数			
H21	強壯系	10	18	180	なし	0	0
H22	その他	13	12	156	なし	0	0
H23	強壯系	13	24	312	なし	0	0
H24	強壯系	12	24	288	なし	0	0
H25	強壯系	12	24	288	なし	0	0
H26	痩身系	11	22	242	Se. A・B	3	0
H27	痩身系	12	22	264	Se. A・B	2	0
H28	痩身系	13	22	286	Se. A・B	5	0
H29	痩身系	13	21	273	Se. A・B	2	0
H30	痩身系	10	21	210	Se. A・B	5	0
合計		119	210	2,499	-	17	0

### 3.3.2 強壯系及びその他グループ

強壯系グループの分析は、平成21年度及び平成23年度から平成25年度までの4回、合計47検体について実施した。各年度18~24項目、延べ1,068項目の分析を実施したが検出はなかった。検査項目の増加は新たな標準品の入手等により分析法の見直

しを行ったことによる。

その他のグループについては、平成22年度に13検体、12項目、延べ156項目の分析を実施したが検出はなかった。

### 3.3.3 痩身系グループ

痩身系グループの分析は、平成26年度から平成30年度までの5回、合計59検体について実施した。各年度21~22項目、延べ1,275項目の分析を行った。平成29年度以降は、分析装置の感度低下等でマジンドールの分析が困難になり検査項目が減少した。分析結果は17検体からSe.A及びSe.Bを同時に検出した。それぞれを単独で検出した検体はなかった。Se.分析結果の詳細を表5に示した。検出濃度はSe.A 2~3,200μg/g, Se.B 3~4,200μg/g, 総Se. (Se.AとSe.Bの合計濃度)として5~7,400μg/gであった。図3に代表的なLC-MS/MS法(SRM)によるSe.Aのクロマトグラムを示した。13.2min付近のピークがSe.Aであり、12.6min付近のそれはSe.Bに相当する。また、添加回収ブランクに妨害ピークはなかった。

表5 センノシドの分析結果

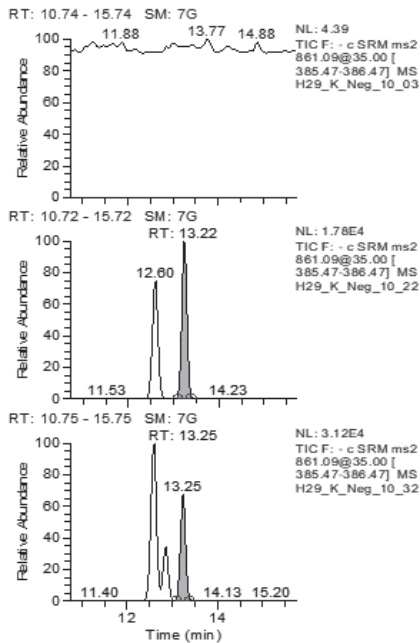
No.	性状 <sup>※1</sup>	濃度(μg/g)			濃度比 <sup>※2</sup>
		Se.A	Se.B	合計	
1	T.B.	検出 <sup>※3</sup>	検出 <sup>※3</sup>	-	-
2	T.B.	検出 <sup>※3</sup>	検出 <sup>※3</sup>	-	-
3	T.B.	検出 <sup>※3</sup>	検出 <sup>※3</sup>	-	-
4	粒	3,200	4,200	7,400	1.3
5	粒	1,000	1,800	2,800	1.8
6	粒	320	400	720	1.3
7	粒	12	16	28	1.3
8	CAP.	31	51	82	1.6
9	CAP.	270	360	630	1.3
10	粒	2	3	5	1.5
11	CAP.	36	75	111	2.1
12	T.B.	28	54	82	1.9
13	T.B.	400	600	1,000	1.5
14	T.B.	620	710	1,330	1.1
15	粒	2,000	2,200	4,200	1.1
16	T.B.	840	1,300	2,140	1.5
17	粒	280	370	650	1.3
平均		650	870	1,520	1.5

注) ※1: T.B.; ティーバッグ, CAP.; カプセル  
 ※2: Se.B濃度/Se.A濃度  
 ※3: 濃度計算ができないため集計から除外

分析結果と生薬センナに含まれるSe.濃度との比較を行った。センナのSe.B濃度はSe.A濃度より高くそれぞれ約0.8%, 0.5%, 総Se.の含量基準は1%以上とされている<sup>6)</sup>。検出検体中の1検体の総Se.濃度はその総Se.含量基準の7割を超えていた。ま



た、Se.B 濃度/Se.A 濃度の比は 1.1~2.1(平均 1.5)でセンナの同比 1.6 と類似していた。なお、同様に Se.A 及び Se.B を含む生薬ダイオウでは反対に Se.B 濃度<Se.A 濃度とされている<sup>6)</sup>。



上段: 添加回収ブランク 中段: 標準溶液 下段: 試料溶液

図3 センノシド A のクロマトグラム (SRM)

Se.A 及び Se.B が検出された検体の表示から、それらの由来と考えられる原材料を抜粋・分類して表 6 に示した。分類中、キャンドルブッシュ関係が 7 検体、センナ茎関係が 6 検体で全体の 65% を占めた。また、同一検体に複数の原材料が表示されていることもあった。

表 6 センノシドを含む原材料

No.	表示内容(抜粋)	検体数 <sup>※</sup>
1	キャンドルブッシュ末 (キャンドルブッシュ及びエキス末を含む)	7
2	センナ茎エキス末(太茎を含む)	6
3	ゴールデンキャンドル	3
4	カッシーア・アラタ	2
5	パンシヤ茎末	1
6	対葉豆末	1
合計		20

注): ※3検体が複数表示

#### 4 まとめ

「いわゆる健康食品」等の中には、医薬品成分が含まれ健康被害が発生することがある。その分析にあたり、行政検査目的や健康被害発生時に適切に対応するため、検出項目の調査・整理及び強壮・痩身用医薬品成分等のグループ分けに基づいた分析法を開発した。その方法を県内で一般的に流通する「いわゆる健康食品」等に適用し、平成 21 年度からの 10 年間で合計 119 検体、延べ 2,499 項目の分析を行った。

それらの分析法及び分析結果を取りまとめたところ次のような知見が得られた。

(1) 高感度で選択性に優れた LC-MS/MS 法の導入により、最大で 57 項目の医薬品成分の分析が可能になった。このことは以前(HPLC 法等)の数十倍に相当し、初期の行政検査目的に対応することができた。

(2) 分析法の検討では、中でもシルデナフィル類似物質の標準品入手が障害になることが多かった。

(3) LC-MS/MS 法の分析モードは通常 SRM であるが、SIM でなければ感度が低いフルオキセチン、リドカイン及びシルデナフィル以下 11 物質では SIM も併用した。

(4) 分析を行った 119 検体、内訳は痩身系グループ 59、強壮系グループ 47 及びその他 13 検体について、医薬品医療機器等法違反はなかった。

(5) 痩身系グループでは 17 検体から Se.A 及び Se.B が同時に検出され、それぞれが単独で検出された検体はなかった。検出濃度は Se.A 2~3,200 µg/g、Se.B 3~4,200 µg/g、総 Se.として 5~7,400 µg/g であった。また、Se.濃度は全ての検体で Se.B の方が高く、その濃度比は 1.1~2.1、平均で 1.5 であった。

(6) Se.A 及び Se.B が検出された検体の原材料表示には、キャンドルブッシュ末等 6 種類の表示があり、複数表示もあった。また、それらの表示のない検体からの検出はなかった。

(7) 高濃度に Se.が検出された検体があることから、その分析値と各「いわゆる健康食品」等のパッケージに示された 1 日の摂取目安量から摂取量を推定し、生薬センナ等医薬品の用法用量との比較が必要と考えられた。

(8) 「いわゆる健康食品」等からの医薬品成分の検出状況は随時変化するため、その実態を把握しな

がら、検査項目の見直し及び分析の継続が必要と考えられた。

### 謝 辞

本研究は行政検査によるものであり、長野県健康福祉部薬事管理課及び保健福祉事務所関係各位に感謝いたします。

### 文 献

- 1) 食品安全委員会 (いわゆる「健康食品」の検討に関するワーキンググループ),いわゆる「健康食品」に関する報告書 (2015年12月)。
- 2) 健康被害情報・無承認無許可医薬品情報, <https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/musyunin.html> (令和2年12月確認)。
- 3) 長野県環境保全研究所 (2009~2018) 長野県環境保全研究所業務年報 (第6号~第15号)。
- 4) 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, 昭和35年法律第145号。
- 5) 小山和志・月岡忠・田口泰久・山本明彦・宮澤正徳岩松巳佳子・中野文夫・白石崇 (2010) LC/MS/MS による「いわゆる健康食品」中の痩身薬の分析, 長野県環境保全研究所研究報告 6: 21-26。
- 6) 第17改正日本薬局方解説書 (2016) 医薬品各条生薬等, 廣川書店: D544-D551。

## Analysis of pharmaceutical ingredients in so-called health foods, etc by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) (During Apr. 2009-Mar. 2018)

Kazushi KOYAMA<sup>1</sup>, Koki KAMATA<sup>1</sup>, Akinori HIKIDA<sup>1,2</sup>, Homare AMANO<sup>1,3</sup>, Yuichi KAGANOI<sup>1,4</sup>, Ashiko MIYAGAWA<sup>1</sup>, Yoichi NISHIZAWA<sup>2</sup>, Hideo IWAMATSU<sup>2</sup> and Toshimi TSUCHIYA<sup>1</sup>

1 *Food and Pharmaceutical Sciences Division, Nagano Environmental Conservation Research Institute, 1978 Komemura Amori, Nagano, 380-0944, Japan*

2 *Present address: Pharmaceutical Affairs Division, Health and Welfare Department, Nagano Prefectural Government, 692-2, Habashita, Minami-Nagano, Nagano, 380-8570, Japan*

3 *Present address: Nagano Health and Welfare Office, 98-1 Okada, Nakagosho, Nagano 380-0936, Japan*

4 *Present address: Iida Health and Welfare Office, 2-678 Otemachi, Iida 395-0034, Japan*