

令和 2 年 4 月 28 日現在

機関番号：84407

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00942

研究課題名（和文）医薬品に適用される製剤試験による健康食品の品質評価に関する研究

研究課題名（英文）Study on quality evaluation of health food by pharmaceutical test applied to medicine

研究代表者

梶村 計志 (kajimura, keiji)

地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所・衛生化学部・課長

研究者番号：40250336

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：医薬品の品質管理に用いられる製剤試験を健康食品として販売されている製品に適用した。崩壊試験を実施したところ、硬カプセルおよび軟カプセル型の製品は全て、20分以内に崩壊した。一方、錠剤型の製品では崩壊するまでの時間に大きな違いが認められた。崩壊性に係る品質が悪い製品も見受けられた。さらに錠剤型の健康食品では、個体による硬度のパラッキが大きい製品も存在した。健康食品に溶出試験を適用したところ、製品により溶出挙動は大きく異なっていた。ビタミンB2がほとんど溶出しない製品も確認された。健康食品を医薬品に適用される加速条件下で6ヶ月間保存したところ、吸湿による品質変化が著しい製品も見受けられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「いわゆる健康食品」は多くの国民に常用されているが、ほとんどの製品には法律上の定義が無く、家内工業に近い環境で製造されているものが存在するなど、品質に関して大きな不安が残る。本研究では健康食品を対象として、医薬品に適用される製剤試験（重量偏差、溶出試験、硬度試験および崩壊試験）を実施し、製剤学的な品質の実態を明らかにした。また、健康食品を加速条件下（温度：40℃、相対湿度：75%）で6ヶ月間保存し、製剤学的な品質の時系列的な変化についても調査を行った。

研究成果の概要（英文）：Quality evaluation of health foods was conducted by formulation tests (disintegration test, dissolution test, weight variation test and hardness test) applied to pharmaceuticals. For the quality related to disintegratability, capsule type products disintegrated within 20 minutes. On the other hand, in tablet type health foods, there was a large difference in disintegration time. Products with extremely poor disintegration properties were also confirmed. In health foods of the tablet type, there were products with large variations in hardness among individuals. The quality relating to dissolution property was greatly different depending on the product. There was a product with poor elution of vitamin B2.

When the health food was stored under the accelerate condition (temperature: 40℃, relative humidity: 75%) for 6 months, product with significant moisture absorption was found.

研究分野：医薬品および食品の品質評価

キーワード：健康食品 製剤試験 崩壊試験 溶出試験 重量偏差試験 硬度試験 経時変化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「いわゆる健康食品」は栄養成分の補給などを目的として使用されているが、国内における近年の市場規模は年間 1 兆 5000 億円以上であり、成人のみならず学生や幼児にも利用されている。厚生労働省によるアンケート調査では、約 3 割の人が健康食品を日常的に使用し、約 8 割が飲食した経験があると回答している。また平成 27 年度、「健康増進への効果」などの表示が可能となる、新しい「機能性表示食品制度」が導入されたことから、健康食品の市場規模はさらに膨らむことが予測されている。

インターネットや通信販売の普及により様々な用途の健康食品が販売されているが、大部分の製品には法的な規制がなく、品質の実態は明らかではない。表示されている成分が配合されていない製品が流通していることが報告されている。カプセル剤や錠剤など、医薬品と類似する形状の健康食品が数多く販売されているが、製剤設計は考慮されておらず、崩壊性や機能性に問題が残る。医薬品の場合、製剤設計は崩壊性や有効成分の溶け出す速度(溶出性)に大きな影響を及ぼすため、開発時に詳細な検討が行われている。さらに、医薬品では申請段階で検討が求められる長期間保存された場合の品質保持については、ほとんど情報がない。この様な社会的背景を踏まえ、研究代表者らは、本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

健康食品は多くの国民に常用されているが、ほとんどの製品には法律上の定義が無く、家内工業に近い環境で製造されているものが存在するなど、品質に関して大きな不安が残る。本研究では健康食品を対象として、医薬品に適用される製剤試験(重量偏差、溶出試験、硬度試験および崩壊試験)を実施し、製剤学的な品質の実態を明らかにする。また、健康食品を加速条件下(温度:40、相対湿度:75%)で6ヶ月間保存し、製剤学的な品質の時系列的な変化についても調査を行う。

3. 研究の方法

(1) 試料

インターネットや薬店で健康食品として販売されている製品を入手した。入手した健康食品の内訳は、以下の通りである。錠剤型の製品(素錠)が14検体、軟カプセル型の製品が7検体、硬カプセル型の製品が2検体。ビタミンEを主成分とする製品が7検体、水溶性ビタミン(B1、B2およびB6)を主成分とする製品が16検体。栄養機能食品として流通している製品が7検体、法律上の定義が無い「いわゆる健康食品」が16検体。その他、比較試料として医薬品または医薬部外品として販売されている製品(錠剤)3検体を入手した。

(2) 崩壊試験

第17改正日本薬局方の一般試験法に準じて、各製品の6個体について崩壊試験を行った。試験液として水を使用し、最大2時間、崩壊試験を実施した。なお、試験中に検体が浮かび上がる製品も見受けられたが、補助盤は使用しなかった。

(3) 硬度試験

錠剤型の健康食品を対象として、各5個体について硬度を測定し、平均値および標準偏差を算出した。なお、硬度の測定には、モンサント型の錠剤硬度計(A型 15kg/cm²)を使用した。

(4) 重量偏差試験

各製品の10個体について、電子精密天秤(読取限度0.1mg)により重量を測定し、平均値および標準偏差を算出した。カプセル剤タイプの製品は、各個体の重量から対応する空のカプセルの重量を差し引いて、内容物の重量を求め解析を行った。

(5) 溶出試験

第17改正日本薬局方の一般試験法に準じて溶出試験を行った。各製品の6個体について、試験液として水を使用し、パドル法(回転数:50rpm)により試験を行った。試験開始、10、30、60、120分後に溶出液を採取し、高速液体クロマトグラフにより水溶性ビタミン類(B1、B2およびB6)を定量した。データの解析は、溶出曲線を作成し、各個体毎に実施した。

(6) 製剤学的な品質の保存による変化

法律上の定義が無い「いわゆる健康食品」の製剤学的な品質の時系列的な変化について検討した。当初2年間における調査から、異なる製剤学的な品質(特に崩壊試験および溶出試験)が確認された3種類の健康食品を裸錠の状態では6ヶ月間、塩化ナトリウムの飽和溶液を下層部に入れたデシケータ中で保存した(温度:40、相対湿度:75%:医薬品に適用される加速条件)。そして、保存開始0ヶ月、3ヶ月、6ヶ月後に外観(性状)の確認および各種製剤試験(溶出試験、崩壊試験、重量偏差試験および硬度試験)を実施した。

4. 研究成果

(1) ビタミン類の定量

水溶性ビタミン(B1、B2およびB6)の測定法として、ヘプタンスルホン酸ナトリウムをカウンターイオンとして添加する高速液体クロマトグラフィーによる一斉分析法を選択した。また、脂溶性ビタミン(トコフェロール同族体)の分析には、同様に逆相系の高速液体クロマトグラフィーを用いた。これらの方法により、23種類の製品について各ビタミン類の分析を行ったところ、妨害となるピークはほとんど確認されず、概ね良好なクロマトグラムを得ることができた。

ビタミンEを主成分とする製品について、トコフェロール同族体（ α -、 β -、 γ -、 δ -トコフェロール）の分析を行った。その結果、市場に流通している「いわゆる健康食品」に含まれるビタミンEは、その大部分（7製品中6製品）が α -トコフェロールとして配合されていることが明らかとなった。

（2）崩壊試験

各製品の6個体について、試験液として水を用い、最大2時間にわたり崩壊試験を実施した。軟カプセルおよび硬カプセル型の製品は全て、良好な崩壊性を示した（試験開始から20分以内に崩壊）。一方、錠剤型の製品では、製品間で崩壊時間に大きな差異が認められた。試験開始120分後でも全ての試料が錠剤としての原型を留める等、崩壊性が極端に悪い製品も見受けられた。また、個体により崩壊時間に大きなバラツキが認められる検体も存在した。栄養機能食品と「いわゆる健康食品」で崩壊性に係る品質に明確な差異は確認できなかった。この様に、錠剤型の一部の健康食品に崩壊性に係る品質の不良が確認された。そこで、医薬品又は医薬部外品として販売されている製品（3製品；錠剤）について、同じ条件で試験を実施し、崩壊性に係る品質を比較した。その結果、医薬品又は医薬部外品として販売されている製品は、40分以内に全て崩壊し、個々の錠剤間のバラツキもほとんど認められなかった。医薬品および医薬部外品の崩壊性に係る品質は、健康食品とは明らかに異なっていた。

（3）硬度試験

錠剤型の健康食品を対象として各製品の5個体について、モンサント型錠剤硬度計（A型）を使用し、硬度試験を実施した（14検体：16種類）。製品により硬度が大きく異なっており、4.7～13.9kg/cm²の範囲であった。標準偏差は、概ね1.0以下であったが、硬度のバラツキが若干大きい製品も存在した。また、硬度と崩壊性に係る品質の間に明確な相関性は確認できなかった。

（4）重量偏差試験

各製品の10個体について、重量偏差試験を行った。各個体の重量は概ね、製品の外箱や取り扱い説明書に明記されている値を示した。カプセル剤型の製品の標準偏差は、2.9～9.0の範囲であった。一方、錠剤型の製品では、1.3～7.2の範囲であった。また、栄養機能食品と「いわゆる健康食品」で重量偏差に係る品質に大きな差異は認められなかった。

（5）健康食品を対象とした溶出試験

試験液に水を用い、第17改正日本薬局方に準じてパドル法により、水溶性ビタミン（B1、B2およびB6）を対象として溶出試験を行った（n=6）。各ビタミン類の溶出挙動は、製品により大きく異なっていた。試験開始から120分後でも、B2がほとんど溶出しない検体も見受けられた。また、個体により溶出挙動に大きな差異が認められる製品も存在した。

（6）製剤学的な品質の保存による時系列的な変化

当初2年間にわたる検討から異なる製剤学的な品質（特に崩壊試験および溶出試験）が確認された3種類の「いわゆる健康食品（錠剤型の製品）」を医薬品の評価に適用される加速条件下（温度：40℃、相対湿度：75%）で6ヶ月間保存し、時系列的な品質の変化を調査した。

1）外観（性状）の経時的な変化

保存を開始してから3ヶ月後には吸湿のため、色調および外観（性状）の変化（劣化）が著しい製品が存在した。また、保存開始から6ヶ月後には、吸湿による崩壊のため、錠剤としての原型を留めない製品も見受けられた。

2）重量偏差試験の結果

全ての検体に吸湿による経時的な重量の増加が確認された。保存を開始してから3ヶ月後には、各検体により5～26%程度の重量増加が認められた。保存開始6ヶ月後には、吸湿による著しい品質低下のため、重量偏差試験の実施が困難な製品も見受けられた。

3）崩壊試験の結果

「いわゆる健康食品」の崩壊性に係る品質に関して、保存による時系列的な変化は、ほとんど確認されなかった。試験開始時に崩壊性が悪い製品は、加速条件下で保存した後も、著しい吸湿状態にも関わらず、同様の傾向を示した。

4）硬度試験の結果

全ての製品に吸湿による経時的な硬度の急激な低下が確認された。錠剤の硬度は、保存開始3ヶ月後には、概ね試験開始時の20%以下まで低下した。さらに、保存開始6ヶ月後には、吸湿による著しい崩壊のため、硬度試験を実施することが困難な個体が多数見受けられた。

5）溶出試験の結果

「いわゆる健康食品」の溶出性に係る品質に関して、時系列的に保存による大きな変化が認められた。加速条件下で保存することにより、各製品の溶出率は、保存開始時より概ね低下した。この傾向は、対象となる水溶性ビタミンの種類や製品によらず、同様であった。また、個体間の溶出挙動のバラツキは、各製品共、保存することにより小さくなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 A. Nakamura, T. Tagami, K. Kajimura, K. Yamasaki, Y. Sawabe, H. Obana	4. 巻 39
2. 論文標題 Simultaneous analysis of highly polar pharmaceutical adulterants in slimming products by hydrophilic interaction liquid chromatography	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Liquid Chromatography & Related	6. 最初と最後の頁 691-697
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） dx.doi.org/10.1080/10826076.2016.1231691	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	川口 正美 (kawaguchi masami) (30260368)	地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所・衛生化学部・主任研究員 (84407)	