

健康食品中医薬品成分の分析 — 瘦身系健康食品からのセンノシド検出事例 —

小金澤望 戸田史明*1 上井大司*1 徳田美穂子*2 三ツ屋文秀*3
牧 里江 宮本啓二 宮田 淳

要 旨

平成 24 年度に実施された札幌市保健所のいわゆる健康食品（以下「健康食品」という。）買上げ検査において、強壮系及び瘦身系健康食品 10 検体の分析依頼をうけ、医薬品 20 成分の検査を実施した。この買上げ品のうち、瘦身系健康食品 1 検体から医薬品センナ葉の有効成分であるセンノシド A 及びセンノシド B が検出されたので報告する。

1. 緒 言

近年、強壮作用や瘦身効果を標榜した健康食品に医薬品成分が添加され、健康被害が出るケースが相次いでいる。医薬品成分を含む健康食品は「無承認無許可医薬品」に該当し、薬事法規制の対象となる。札幌市保健所では平成 19 年度から健康食品の買上げ検査を実施しており、平成 22 年度よりその成分分析を札幌市衛生研究所にて実施している。違法に添加される医薬品成分は構造を変えつつ種類を増やしているため、検査にあたっては最新の情報収集に努め、効率的に分析可能な医薬品成分を増加させていく必要がある。平成 22 年度（開始年度）は 9 成分、23 年度には 17 成分の分析を可能とし、平成 22 年度に違反品 1 検体を検出している。

しかし、近年はインターネットを経由し「MD クリニックダイエット」「ホスピタルダイエット」などと称され、国内未承認の医薬品成分を含有している製品が個人輸入されており、死亡事例を含む健康被害が多数報告されている¹⁾。これまで札幌市では店頭による買上げ検査を行ってきたが、この状況を受け、平成 24 年度には初めてインターネットによ

る検体購入を実施し、20 成分について分析を行った。このうち瘦身系健康食品の 1 つから医薬品成分センナ葉の有効成分であるセンノシドを検出したため、本稿ではその詳細について報告する。

2. 対象と検査項目

2-1 標準試薬

シルデナフィル(クエン酸塩)、バルデナフィル、タダラフィル、キサントアントラフィル、ホンデナフィル、チオキナピペリフィル、フェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、オリスタットについては国立医薬品食品衛生研究所より標品として配布されたものを使用した。ヒドロキシホモシルデナフィル、アミノタダラフィル、クロロプレタダラフィル、チオデナフィル、メチソシルデナフィルについては(株)関東化学より、ヨヒンビン、フェノールフタレイン、センノシド A、センノシド B については和光純薬(株)より、シブトラミン、マジンドールについては SIGMA より入手した。センノシド A、センノシド B は 1%炭酸水素ナトリウム溶液に、他はメタノールにそれぞれ 100~400ppm になるよう溶

*1 保健福祉局保健所医療政策課

*2 手稲区保健福祉部健康・子ども課

*3 中央区保健福祉部健康・子ども課

表 1 分析条件

HPLC-PDA		カラム:	Mightysil RP18-GP 4.6x150mm, 5 μ m
使用機器	Agilent 1100	流速:	1mL/min.
移動相	A: 5mM 1-ヘキサンスルホン酸 Na 含有 0.1%リン酸 B: アセトニトリル A:B=(82:18)→25min.→(54:46)→19min. →(19:81)→5min.→(19:81)→1min.→(82:18)	注入量:	10 μ L
		PDA 条件:	190-420nm 観測波長 210nm・290nm・360nm・390nm
LC-MS/MS 強壮系医薬品成分		痩身系医薬品成分	
使用機器	Waters UPLC-Quattro Premier XE	使用機器	Waters UPLC-Quattro Premier XE
移動相	A: 20mM ギ酸アンモニウム含有 0.2%ギ酸 B: アセトニトリル A:B=(80:20)→6min.→(60:40)→1min.→(30:70) →(5:95)→1min.→(5:95)→(80:20)	移動相	A: 10mM ギ酸アンモニウム含有 0.1%ギ酸 B: アセトニトリル A:B=(90:10)→1min.→(80:20)→3min.→(10:90) →(2:98)→3min.→(2:98)→(90:10)
カラム:	Acquity UPLC BEH C ₁₈ 2.1x100mm, 1.2 μ m	カラム:	Acquity UPLC HSS T3 2.1 x 100mm, 1.2 μ m
流速:	0.5mL/min.	流速:	0.3mL/min.
注入量:	5 μ L	注入量:	5 μ L
イオン化条件:	ESI positive Source temp. 120°C Desolvation temp. 450°C Desolvation gas 900L/hr Cone gas 50L/hr	イオン化条件:	ESI positive / negative Source temp. 120°C Desolvation temp. 300°C Desolvation gas 600L/hr Cone gas 50L/hr

表 2 LC-MS/MS イオン条件

	Precursor	Product	Cone	Collision
メチソシルデナフィル(MSF)	489	71	57	46
		99		34
		113		28
チオキナピペリフィル(TPF)	449	91	36	82
		186		36
		204		22
ヨヒンビン(YOH)	355	117	45	46
		144		24
		212		24
シブトラミン(Sib)	280	125	24	30
		139		14
		153		14
マジンドール(Maz)	285	51	45	68
		102		56
		130		46
フェンフルラミン(Fen)	232	109	36	38
		119		50
		159		26
N-ニトロソフェンフルラミン(N-fen)	261	83	27	56
		109		38
		159		26
オリスタット(Orl)	497	114	48	28
		160		12
		319		16
フェノールフタレイン(Phe)	319	115	41	49
		141		39
		225		19
センノシド A・B (SenA・SenB)	861	224	-32	-46
		386		-24

解し、標準溶液とした。

2-2 分析用試料の調製

既報²⁾に従って抽出・調製した。

2-3 分析条件

フォトダイオードアレイ検出器付き HPLC

(HPLC-PDA) 及び LC-MS/MS を使用した。HPLC-PDA 及び LC-MS/MS の分析条件を表 1 に、メチソシルデナフィル、チオキナピペリフィル、ヨヒンビン、シブトラミン、マジンドール、フェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、オリスタット、フェノールフタレイン、センノシド A、センノシド B の LC-MS/MS イオン条件を表 2 に示す。シルデナフィル (クエン酸塩)、バルデナフィル、タダラフィル、キサントアントラフィル、ホンデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル、アミノタダラフィル、クロロプレタダラフィル、チオデナフィルの LC-MS/MS 条件は既報²⁾に従った。定量下限値は各物質の 1 回摂取量につき 0.05mg とした。

3. 結果

平成 22 年度に分析対象であったシルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、キサントアントラフィル、ホンデナフィル、チオデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル、アミノタダラフィル、クロロプレタダラフィルに加え、強壮系医薬品成分 3 成分 (メチソシルデナフィル、ヨヒンビン、チオキナピペリフィル) 及び痩身系医薬品として検出例の多い 8 成分 (シブトラミン、マジンドール、フェン

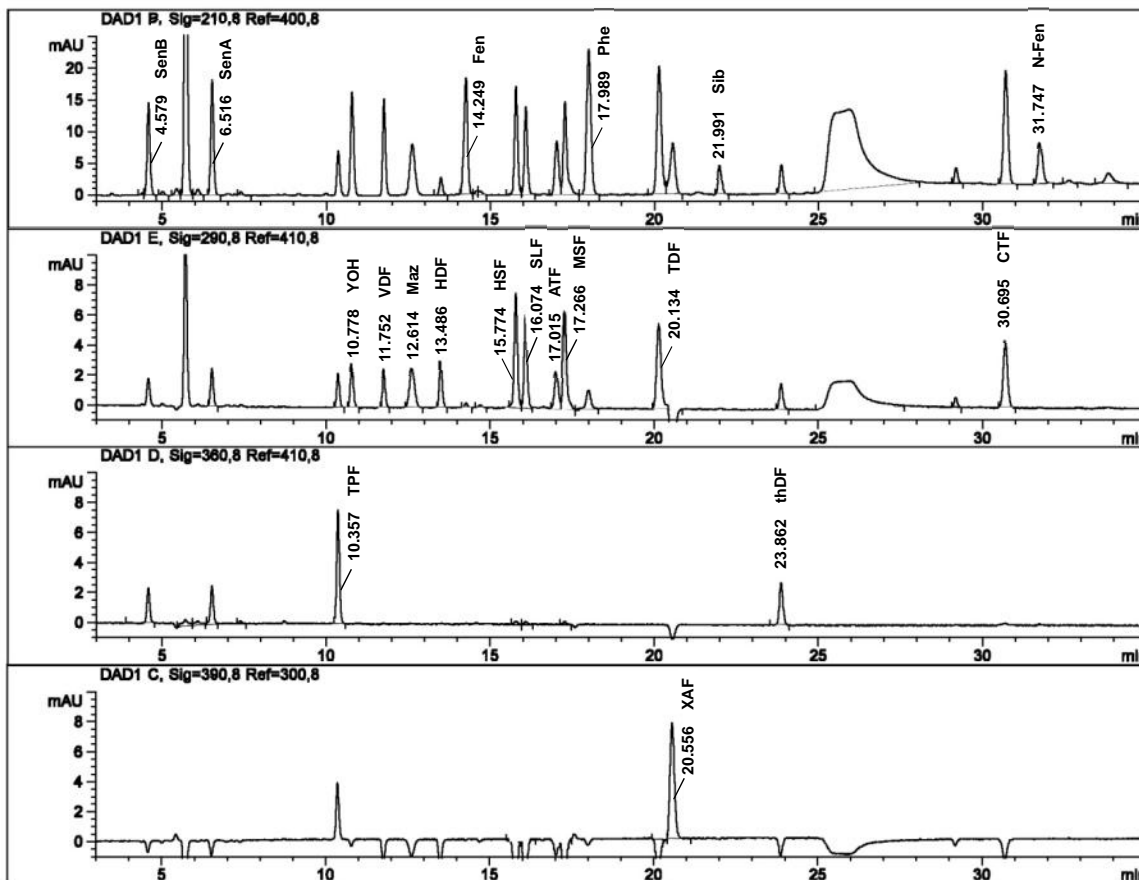


図 1 HPLC-PDA クロマトグラム

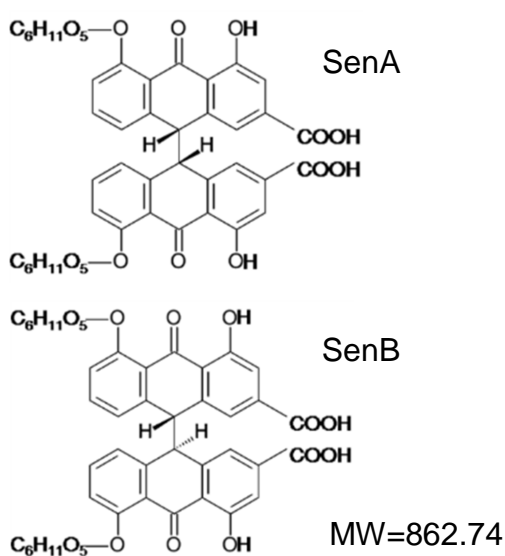


図 2 SenA 及び SenB の構造式

フルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、オリスタット、フェノールフタレイン、センノシド A、センノシド B) を新たに分析対象に追加した。

成分の定性及び定量を確実にするために既報²⁾同様 HPLC-PDA 及び LC-MS/MS を使用した。混合標準品の HPLC-PDA 分析クロマトグラムを図 1 に示す。オリスタット (Or1) については、HPLC-PDA でのピーク検出が極めて微弱なため、定量は LC-MS/MS でのみ行うこととした。

LC-MS/MS 分析については、分析対象成分数が増加したため、選択性及び感度を考慮し強壯系・瘦身系の成分をそれぞれ別途測定することとした (表 1)。センノシド A (SenA) およびセンノシド B (SenB) の構

造は図2に示すように互いに立体異性体（ジアステ

表3 各物質のLC-MS/MS分析におけるRT

強壮系医薬品成分		痩身系医薬品成分	
ヨヒンビン (YOH)	0.89	センノシド B (SenB)	2.36
チオキナピペリフィル (TPF)	1.80	センノシド A (SenA)	2.52
ホンデナフィル (HDF)	1.89	マジンドール (Maz)	3.10
バルデナフィル (VDF)	2.04	フェンフルラミン (Fen)	3.21
ヒドロキシホモシルデナフィル(HSF)	2.42	フェノールフタレイン(Phe)	3.64
シルデナフィル (SLF)	2.49	シブトラミン (Sib)	3.96
アミノタダラフィル (ATF)	2.75	N-ニトロソフェンフルラミン(N-fen)	4.68
メチソシルデナフィル (MSF)	2.87	オリスタット (Orl)	6.66
キサントアントラフィル(XAF)	3.53		
タダラフィル(TDF)	3.55		
チオデナフィル (thDF)	5.25		
クロロプレタダラフィル(CTF)	6.54		

(単位:分)

レオマー) であり、SenA 及び SenB の Precursor 及び Product イオンは同一である(表 2)。このため LC-MS/MS による両者の分別はリテンションタイム (RT) の違いによつてのみ可能である。SenA と SenB は比較的高極性であり、従前 LC-MS/MS 分析に使用していた Acquity UPLC BEH C₁₈ では分離が不十分であった。このため、SenA 及び SenB を含む痩身系成分の分析においては豊成らの方法³⁾を参考として分析カラム及び移動相を変更した。LC-MS/MS 分析における各々の物質のリテンションタイム (RT) を表 3 に示す。

平成 24 年度の買上げ検査は札幌市として初めてインターネットによる購入で実施され、買上げ品の内訳は錠剤 4 検体、カプセル 5 検体、茶 1 検体の計 10 検体であった。搬入された 10 検体を先述の分析用試料調製法に従い抽出し HPLC-PDA で分析実施したところ、検体 No. 10 (商品名: ヤーヤ・ダイエツ

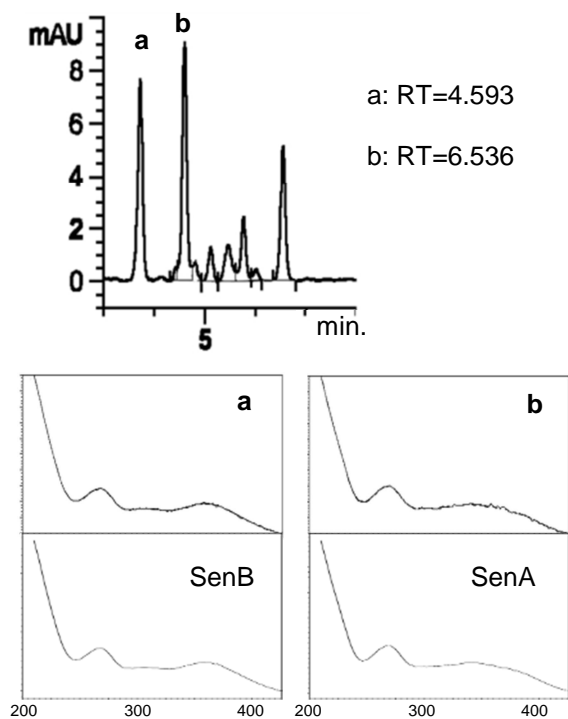


図3 検体 No.10 HPLC-PDA クロマトグラム及び PDA スペクトル

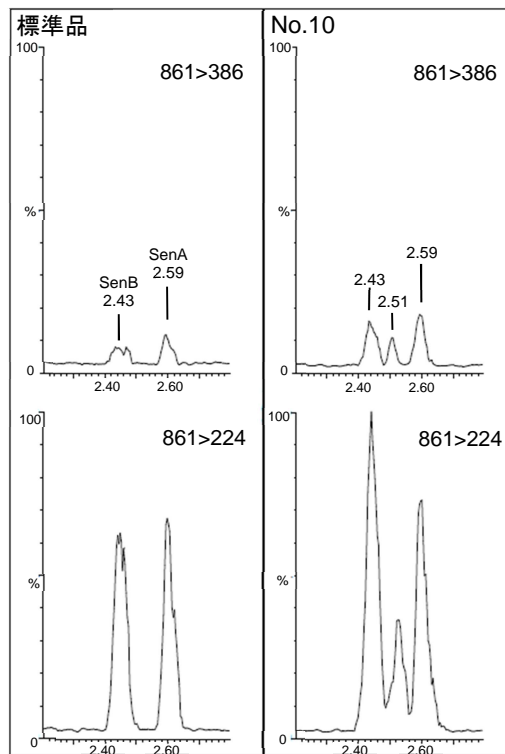
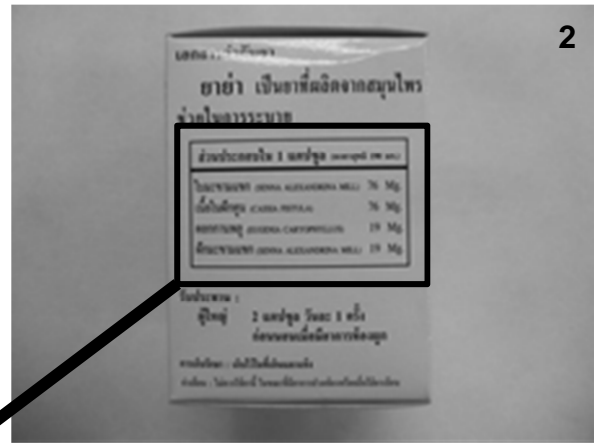


図4 検体 No.10 及びセンノシド標準品の LC-MS/MS クロマトグラム



包装写真及び内容物(カプセル)



成分表記

ส่วนประกอบใน 1 แคปซูล (ผงธาตุจริง 190 มก.)	
ใบมะขามแขก (SENNA ALEXANDRINA MILL)	76 Mg.
เนือโนฝักคูน (CASSIA FISTULA)	76 Mg.
ดอกกานพลู (EUGENIA CARYOPHYLLUS)	19 Mg.
ฝักมะขามแขก (SENNA ALEXANDRINA MILL)	19 Mg.

成分表記拡大図
(和訳)

1 カプセル(薬品粉末正味 190mg)中の成分
 センナ葉 76mg
 ナンバンサイカチ果肉 76mg
 クローブ 19mg
 センナ莢 19mg

รับประทาน :
 ผู้ใหญ่ 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง
 ก่อนนอนเมื่อมีอาการท้องผูก

服用法(包装上記載)
(和訳)

用法:成人2カプセル1日1回 便秘時就寝前に服用

ヤーヤダイエットカプセル 服用方法
 基本的には朝夕2回または昼食前も含めて日に3回、お食事前にグラスに1~2杯のお水とともに服用して下さい。最初は毎回1カプセル、お体が慣れましたら2カプセルまでは大丈夫ですが、もし下痢が激しい場合は服用回数、服用量を調整して下さい。習慣性はございませんので、ある程度ダイエットが進めば服用量を減らして下さい。(もしお体に合わないと思われたら躊躇わずに服用を中止して下さい)

製品に内包の日本語による説明書(抜粋)

図5 検体 No.10(ヤーヤ・ダイエットカプセル)写真

トカプセル)から RT が SenA 及び SenB とそれぞれ一致するピークが検出され、それぞれの PDA スペクトルは a が SenB、b が SenA と類似していた(図3)。さらに、LC-MS/MS による分析結果において RT 及び Product イオンの比率が一致したため(図4)、検体 No. 10 より SenA 及び SenB 検出と断定した。検出濃度は1カプセルあたり 0.71 mg (SenA)及び 1.51 mg (SenB)であった。

4. 考 察

検体 No. 10 は痩身効果を謳う健康食品で、商品には日本語の表記がなく、英語及びタイ語で表示がなされていた(図5-1、5-2)。検体 No. 10 について調査したところ、当該製品はタイで製造され輸入されたものであり、成分表記には英語表記及びタイ語の双方で『センナ葉』の記載があることが翻訳により判明した(図5-3)。センナ葉は厚生労働省通知⁴⁾中『専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト』に掲載されており、本質的に専ら医薬品とみなされる。センノシド A・B は共にセンナ葉に含有され

る成分であり、そのカルシウム塩は薬局製造販売医薬品として緩下剤に含有される(センノシド製剤)⁵⁾。保健所では本分析結果をもって検体 No. 10 に医薬品成分センナ葉の使用が確認されたとし、当該製品について報道機関に情報提供を行うと共に輸入者の所在地である大阪市に通報した。

当該製品の包装にはタイ語及び英語で、1日2カプセルを服用するように記述されていた(図5-4)が、同梱の日本語の注意書きには1日2~6カプセルを服用するように記述されていた(図5-5)。仮に6カプセルを服用した場合、摂取するセンノシド量は13.32mgとなり、これは国内で便秘の解消を目的として通常処方される1日量(12~24mg)と同程度の量となり、健康被害の可能性を十分想定できる含有量であると考えられる。

No. 10のLC-MS/MSスペクトルにおいてSenA及びSenBのピーク間にRT=2.51のピークが検出された(図4)。このピークは試験溶液の保管期間が長期に及ぶほど大きくなる傾向にあることから、高橋ら⁶⁾の報告にあるようにSenA及びSenBの分解物であると考えられる。

5. 結 語

平成24年度の保健所による健康食品買上げ検査において20医薬品成分を対象に検査を行い、10検体中1検体から、医薬品成分センナ葉の成分であるセンノシドA及びセンノシドBを検出した。保健所では当該製品について輸入者の所在地である大阪市に通報した。本事例は、札幌市においてインターネットで試買された健康食品から痩身系の医薬品成分を検出した初めての事例である。国内で医薬品として承認を受けていない製品を個人輸入などで安易に購入・服用することは大変危険な行為であり、今後ともインターネットによる買上げ検査を継続していく必要がある。

6. 文 献

(1) 厚生労働省ホームページ『「ホスピタルダイエツ

ト」などと称されるタイ製の向精神薬等を含有する無承認無許可医薬品による健康被害事例について』<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/jirei/030902-1.html>

- (2) 小金澤望、鎌倉浩之、最所和宏、合田幸広、武口裕、水嶋好清、三觜雄『平成22年度健康食品買上げ検査結果について』札幌市衛生研究所年報38, 42-47 (2011)
- (3) 豊成美香、三宅崇仁『無承認無許可医薬品及び指定薬物の一斉分析法の検討』徳島県立保健製薬環境センター年報1, 27-29 (2011)
- (4) 昭和46年6月1日薬発第476号『無承認無許可医薬品の指導取締りについて』別添2 専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト
- (5) 植物性緩下剤セネバクール[®]錠12mg 添付文書2013年1月改訂(第7版)
- (6) 高橋美津子、桜井克、斉藤貢一『センノシド標準溶液の安定性の検討及び分解物の解析』分析化学61(4), 341-346 (2012)