

無承認無許可医薬品含有健康食品による薬事法違反事件の緊急対応検査

博多幸子 石川雅人 神尾典子 金成 徹 松山勝江 安部幸雄 片平大造
理化学部 食品薬品科

はじめに

いわゆる健康食品は栄養補給や健康増進を目的として店頭販売や通信販売等で流通している。中でもダイエット効果を期待するものは需要の多いものである。しかし、なかには無承認無許可医薬品成分を含むものもあり、健康被害が問題となっている。平成 14 年には中国製ダイエット食品による死亡例や重篤な肝機能障害などの健康被害が全国的に報告され、マスコミでも大きく取り上げられた。同年 7 月には厚生労働省は健康被害の原因とされる中国製ダイエット食品の商品名を公表し、個人使用や輸入、販売業者にも自粛を喚起した。本県でも健康被害の報告や相談事例があり、同年 8 月に薬務課の依頼により、健康被害の疑われた患者が服用した中国製ダイエット食品について緊急検査を行った。その結果、未承認医薬品成分であるフェンフルラミンおよび N-ニトロソフェンフルラミンが検出された。

また、別事例による中国製や日本製ダイエット食品からもフェンフルラミンおよび N-ニトロソフェンフルラミンやセンノシドが検出されたので、その検査方法と結果について報告する。

方法

厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知「いわゆる健康食品と称する」無承認無許可医薬品の監視指導について（医薬監麻発第 0729009 号平成 14 年 7 月 29 日）の添付資料による方法に基づき、フェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミンおよびセンノシドの 3 項目について高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用して定性試験および定量試験を実施した。

1 試料溶液の調整

試験品は表 1 に示す 5 品目であったが、「せん之素こう囊」と「響美嬉」（ひびき）は 1 箱中に 2 種類のカプセルを有しているため、各々について試験を行った。カプセルは 20 個について内容物

を取り出し、均一化して試料とした。各試験項目の試料溶液調整は図 1 から図 3 に示す方法で行った。

表 1 試験品

名称	製造元	備考
せん之素こう囊	中国製	1 箱中に 2 種類のカプセルを含む
響美嬉	中国製	1 箱中に 2 種類のカプセルを含む
茶素碱巴	中国製	販売業者 A
	中国製	販売業者 B
	中国製	販売業者 C
瘦 普 茶	日本製	製品
ゼナ茎	インド産	原料

2 標準品および試薬類

フェンフルラミン： Cerilliant(和光純薬)
(1mg/mL(Methanol))

N-ニトロソフェンフルラミン：H 県衛生研究所分品

センノシド A および B：和光純薬，生薬試験用
その他の試薬類は和光純薬製 HPLC 用または特級を使用した

3 標準溶液の調整

フェンフルラミン標準溶液：標準原液 (1mg/mL) の 500 μ L にメタノールを加え、正確に 5mL とし、100 μ g/mL 溶液とした。

N-ニトロソフェンフルラミン標準溶液：標準品原末 5mg を精密に量り、メタノールを加え、正確に 5mL とし、1mg/mL 溶液とした。

センノシド A および B 標準溶液：標準品センノシド A 10mg を精密に量り、炭酸水素ナトリウム溶液 (1 100) を加え、正確に 20mL とし、標準原液 A とする。また、標準品センノシド B 10mg を精密に量り、炭酸水素ナトリウム溶液 (1 100) を加え、正確に 20mL とし、標準原液 B とする。

標準原液 A5mL および標準原液 B10mL ずつを正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とし、標準溶液（センノシド A:50 μg/mL, センノシド B:100 μg/mL）とした。

4 使用装置および条件

3 項目とも HPLC で分析を行った。使用装置および条件は表 2 のとおりである。定性試験では、標準溶液のピーク保持時間前後の吸収波長のスペ

クトル分析を行い、類似の極大吸収スペクトルを確認した。定量試験は、定性試験で確認したピーク保持時間において検量線を作成し、定量試験を行った。

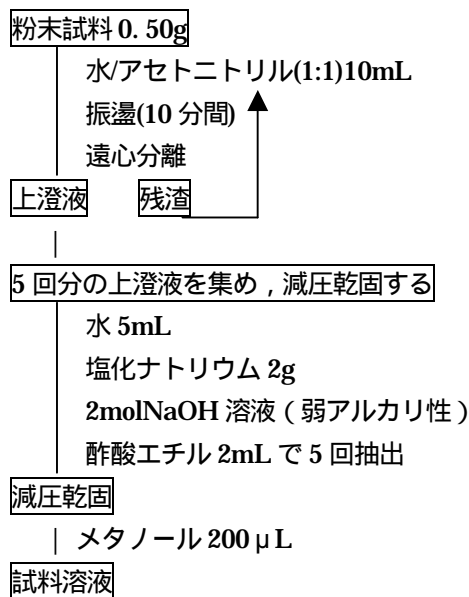


図 1 フェンフルラミン試料溶液の調整

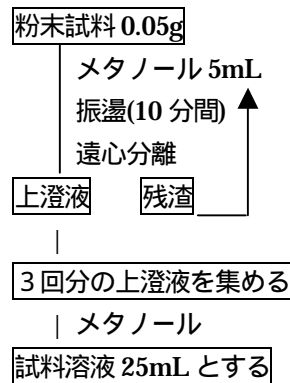


図 2 N-ニトロフェンフルラミン試料溶液の調整

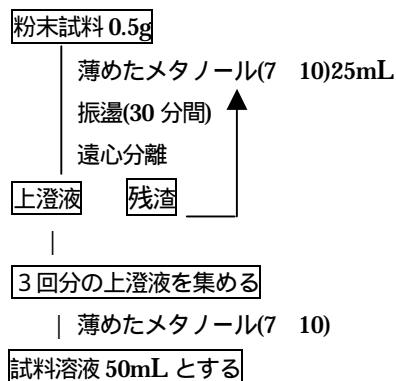


図 3 センノシド A および B 試料溶液の調整

表 2 使用装置および分析条件

	フェンフルラミン	N-ニトロフェンフルラミン	センノシド A および B
HPLC システム	HP1050(Agilent)		
カラム	Inertsil ODS-3V 4.6 × 150mm (ジールサイエンス)		
カラム温度, 流量	40 , 1.0mL/min		
注入量	5 μL	5 μL	10 μL
測定波長	210nm	210nm	340nm
HPLC パターン分析	LC/PDA 法		
移動相組成	アセトニトリル(510mL)/水(490mL)/SDS(6.0g)/TFA(1mL)混液	アセトニトリル(600mL)/水(400mL)/SDS(6.0g)/酢酸(20mL)混液	pH5の1mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(10)/アセトニトリル(17/8)総量1Lに臭化テトラn-ヘプチルアンモニウム2.45g添加

結果

1 フェンフルラミンおよび N-ニトロソフェンフルラミン

表3に示す中国製ダイエット食品3製品は、いずれからもフェンフルラミンおよび N-ニトロソフェンフルラミンが検出され、定量結果を得た。

なお、この3製品からはセンノシドは検出されなかった。

表3 定量試験結果(mg/g)

		フェンフルラミン	N-ニトロソフェンフルラミン
せん之素こう 嚢	Aカプセル	0.4	23
	Bカプセル	0.2	23
響美嬉	Cカプセル	0.2	22
	Dカプセル	0.2	22
茶素減肥	販売者A	0.1	17
	販売者B	0.1	17
	販売者C	0.1	18
定量下限値		0.01	0.1

2 センノシド

瘦普茶(製品)とその原料であるセンナ茎からはフェンフルラミンおよび N-ニトロソフェンフルラミンは検出されなかったが、表4のとおりセンノシドが検出された。

表4 定量試験結果(mg/g)

	総センノシド	センノシドA	センノシドB
瘦普茶	3.8	1.7	2.1
センナ茎(原料)	6.1	2.8	3.3
定量下限値	0.1	0.1	0.1

行政対応

1 緊急検査を行った「せん之素こう嚢」と「茶素減肥」についてはすでに厚生労働省の健康被害が疑われる中国製ダイエット食品として商品名が公表されたものであったが、「響美嬉」についてはリストに含まれていなかったものであった。県はそれら商品名を公表し、薬事法違反事件としてそ

の販売に介在した会社や個人に対し行政措置を行った。

2 その他の調査結果

平成15年2月に平成14年度医薬品含有(疑)健康食品検査事業による検査依頼で国産および中国製痩身用健康食品20検体についてフェンフルラミンおよび N-ニトロソフェンフルラミンの検査を行ったが、いずれも陰性であった。

平成15年度医薬品含有(疑)健康食品検査事業による検査依頼では、国産および中国製ダイエット用健康食品14検体と強壮用健康食品6検体について、痩身用ではフェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、シブトラミン、ピサコジル、ヒドロクロロチアジドの5成分、強壮用ではヨヒンピンおよびシルデナフィルの2成分についての分析を行い、いずれも陰性の結果であった。

考察

フェンフルラミンはかつて米国で食欲抑制剤として使用されていたが、心臓への副作用が見つかり、1997年に販売中止になっている。その食欲抑制効果を残したままフェンフルラミン構造式の一部を変化させたものが N-ニトロソフェンフルラミンであり、フェンフルラミンの存在を隠蔽する目的で添加されたものと考えられている¹⁾。ニトロソアミン体は発ガン性物質として知られているが、N-ニトロソフェンフルラミンの毒性試験では肝障害性を有していることが明らかになっている^{2)・3)}。中国製ダイエット用健康食品による健康被害はマスコミ報道などにより全国的に知られ、その危険性についての情報は十分に浸透しているはずであるが、インターネット上では今だに同様の製品を求めている掲載情報があることは残念である。

瘦普茶は健康被害の報告は無かったものの医薬品成分のセンノシドが検出された。センノシドの副作用としては腹痛・吐き気、長期間の服用で腸壁の障害などがある⁴⁾ので、大量摂取や連用には問題があると考えられる。

いわゆる健康食品による健康被害を未然に防ぐため、(無承認無許可)医薬品成分含有の疑いがあった場合は速やかな検査を実施することが必要で

あるが、多種多様な物質を特定するためには地研間の情報交換，国との協力体制が重要である．

また，検査の迅速化，確実性を高めるため整備された LC/MS や GC/MS の活用ソフトの充実を図りたいと考えている．

引用文献

- 1) 日経ドラッグインフォメーション 2002/8/10号 (No.58)
- 2) 中国製ダイエット用健康食品(未承認医薬品)

に関する調査結果(概要):厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課(平成15年2月12日)

- 3) N-ニトロソフェンフルラミンの毒性試験について:第40回全国衛生科学協議会年会講演集, p10~11(2003)
- 4) 第14改正日本薬局方解説書:廣川書店, D-658(2001)