

いわゆる健康食品からのシブトラミン及びフェノールフタレイン検出事例

恒益知宏 木下和昭 高山清子 松川浩子¹⁾ 落合克紀

A Case of Detecting Sibutramine and Phenolphthalein from So-Called “Health Foods”

Tsunemasu Tomohiro, Kishita Kazuaki, Takayama Kiyoko, Matsukawa Hiroko, Ochiai Katsunori

要旨

いわゆる健康食品の中に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もたせた製品があり、このような製品による健康被害や死亡事例が全国的に報告されている。

本県では2022年6月に都城保健所管内にて、いわゆる健康食品が原因と推測される健康被害が確認された。そのため、当研究所では県薬務対策課からの依頼により当該製品中の医薬品成分を検査した。その結果、シブトラミン及びフェノールフタレインが検出された。

キーワード：健康食品，無承認無許可医薬品，LC-MS/MS，シブトラミン，フェノールフタレイン

はじめに

国民の健康増進の総合的な推進を目的に制定された健康増進法を背景に、近年、国民の健康意識は向上してきている。健康増進の方法として生活習慣の改善が広く行われているが、サプリメント等のいわゆる健康食品を摂取することにより健康の維持増進が図られている場合もある。

健康食品は、法律上の定義は無く、医薬品以外で経口的に摂取される、健康の維持増進に特別に役立つことをうたって販売されたり、そのような効果を期待して摂られている食品全般を指し、国の制度としては、保健機能食品がある¹⁾。

健康食品の中には、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もたせた製品があり、無承認無許可医薬品に分類されるものが存在する²⁾。健康食品から医薬品成分が検出される事例は後を絶たず、当研究所においても過去に報告した事例がある³⁻⁵⁾。

医薬品成分が含まれる健康食品を喫食することによる健康被害や死亡事例は、全国的に報告されている。近年では、インターネットの普及等により流通が国際的になっている。そのため、住民が

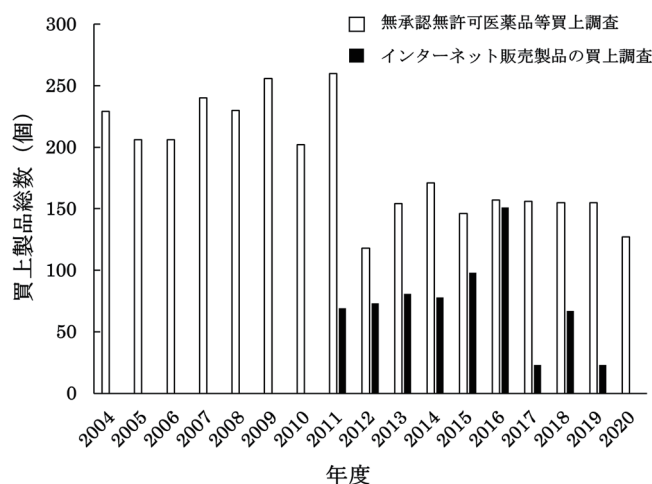


図1 いわゆる健康食品の買上調査

2023年4月時点で厚生労働省が公開しているデータを示した。無承認無許可医薬品等買上調査は2004年度から2020年度まで、インターネット販売製品の買上調査は2011年度から2019年度までのデータを用いた。

国内外の販売者から容易に健康食品を購入できる環境が構築され、健康被害を生じる可能性が以前より高まってきている。厚生労働省では、健康被害の発生を防止するため、日本国内に流通する健康食品の買上調査を行っている(図1)^{6,7)}。

このような中、2022年6月、都城保健所管内で

住民がインターネットを介して購入したダイエット効果を標ぼうした健康食品を原因とする健康被害が確認された。当研究所では、県業務対策課からの依頼により当該住民が喫食した健康食品中の医薬品成分を検査したので、その概要について報告する。

対象

都城保健所が、当該住民から回収した健康食品を検査対象とした(図2。以下①～③で示す。)



図2 回収した健康食品

- ①: Detoxeret Jelly セロリと海藻の風味
- ②: Detoxeret Jelly ブラックカカオ蜂蜜風味
- ③: DETOXERET Chokolade

方法

1 試薬

1) 標準物質

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, 脱N-ジメチルシブトラミン, チロキシシン, センノシドA, センノシドB, ヒドロクロロチアジド, フェノバルビタール, フェノールフタレイン, ヨヒンビン, デキサメタゾン, ヒドロコルチゾン, 酢酸コルチゾン, プレドニゾロン, インドメタシン, アミノピリン, クロロフェニラミン, グリベンクラミド及びグリメピリドは富士フィルム和光純薬(株)製を, トリヨードチロニンはナカライテスク(株)製を, フロセミドはLKT Laboratories社製を, ビサコジルはSIGMA社製を用いた。

シルデナフィル, タダラフィル及びホンデナフィルは国立医薬品食品衛生研究所から供与された標準物質を用いた。

2) 溶媒

メタノール及びアセトニトリルは関東化学(株)製のLC/MS用を用いた。

3) その他の試薬

炭酸水素ナトリウム, 酢酸は特級品を用いた。

2 標準溶液の調製

伊達らの方法⁸⁾を参照し, 一部改変した。すなわち, センノシドA及びセンノシドBはメタノール/0.1%炭酸水素ナトリウム(7:3)で, グリメピリドはアセトニトリル/蒸留水(4:1)で, それ以外の標準物質はメタノールで溶解し100ppmの標準原液を調製した。各標準原液をメタノール/蒸留水(1:4)で適宜希釈し, 0.5~1000ppbの範囲で検量線用混合標準溶液を調製した。

3 試料溶液の調製

伊達らの方法⁸⁾を参照し, 一部改変した。すなわち, 各試料を粉碎し, その1.0gを量り取り, メタノールを20mL加え, 10分間超音波抽出した後, 3000rpmで3分間遠心分離した。上清を蒸留水で5倍希釈し, 0.2µmのメンブランフィルターでろ過し, 試料溶液とした(図3)。検出された医薬品成分が検量線の範囲を超えた場合は, 試料溶液をメタノール/蒸留水(1:4)で適宜希釈し, 再測定を行った。

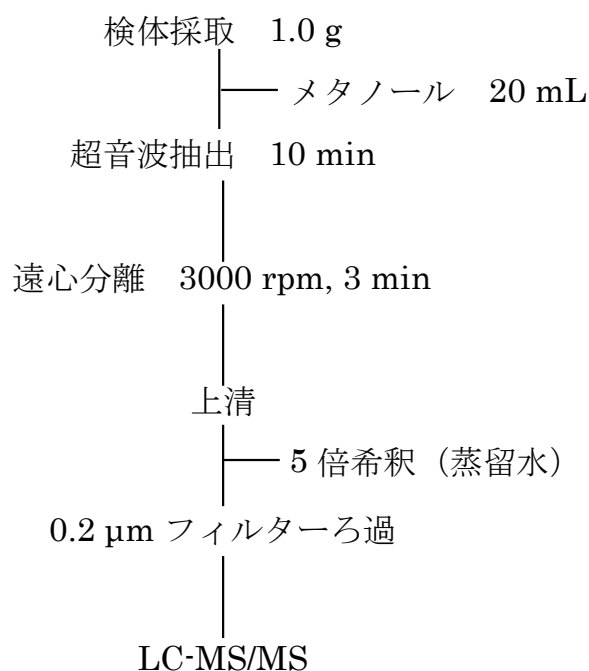


図3 試料溶液の調製

4 LC-MS/MS の装置及び測定条件

1) 装置

HPLC は Prominence (島津製作所(株)製), MS/MS は API 3200QTRAP (AB SCIEX 社製) を用いた。

2) 測定条件

HPLC 条件を表 1 に, MS/MS 条件を表 2 に, MRM 条件を表 3 に示した。

表 1 HPLC 条件

カラム	TSK-gel Super ODS, 粒径2.3 µm 2.0×100 mm (東ソー(株)製)
移動相	A液: 0.3%酢酸 B液: アセトニトリル
流量	0.15 mL/min
グラジエント条件	B液: 5%(1 min)→100%(20 min)→100%(35 min) →5%(35 min)→5%(45 min)
温度	40°C
注入量	5 µL

表 2 MS/MS 条件

	ESI(+)	ESI(-)
Ion Source	Turbo Spray	
Curtain Gas (psi)	10.0	35.0
Collision Gas (psi)	3	3
IonSpray Voltage (volts)	5500	-4500
Temperature (°C)	600	600
Ion Source Gas1 (psi)	60	40
Ion Source Gas2 (psi)	80	70
Interface Heater	on	on

表 3 MRM 条件

医薬品成分	分子量	イオン化 ESI	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)	DP (volts)	EP (volts)	CE (volts)	CXP (volts)
フェンフルラミン	231.2	+	232.0	159.0	34.0	9.0	32.0	2.39
N-ニトロソフェンフルラミン	261.2	+	261.3	159.1	38.0	5.0	26.0	2.35
シブトラミン	279.9	+	280.3	125.1	32.0	5.0	42.0	2.40
脱N-ジメチルシブトラミン	251.8	+	252.3	125.0	35.0	4.0	43.0	2.35
トリヨードチロニン	651.0	+	652.0	197.0	66.0	8.0	91.0	2.26
チロキシン	776.9	+	777.9	351.2	78.0	7.0	65.0	3.45
ピサコジル	318.3	+	317.1	92.9	55.0	10.0	40.0	2.46
シルデナフィル	474.6	+	475.3	58.1	70.0	5.0	66.0	2.30
タダラフィル	389.4	+	390.2	268.2	29.0	8.0	20.0	3.79
ヨヒンビン	354.5	+	355.6	144.1	67.0	4.0	40.0	2.34
ホンデナフィル	466.6	+	467.5	111.2	63.0	6.0	41.0	2.31
デキサメタゾン	392.5	+	393.4	147.2	46.0	4.0	40.0	2.26
ヒドロコルチゾン	362.5	+	363.3	121.2	45.0	5.0	36.0	2.30
酢酸コルチゾン	402.5	+	403.2	163.3	80.0	4.0	32.0	2.40
プレドニゾン	360.5	+	361.3	147.1	32.0	5.0	38.0	2.35
インドメタシン	357.8	+	358.3	139.1	53.0	5.0	23.0	2.40
アミノピリン	231.3	+	232.3	97.1	32.0	5.0	42.0	2.30
クロルフェニラミン	274.8	+	275.4	167.1	21.0	4.0	54.0	2.39
センノシドA	862.7	-	430.4	224.1	-29.0	-4.0	-50.0	-1.82
センノシドB	862.7	-	430.4	224.1	-43.0	-4.0	-47.0	-1.48
フェノールフタレイン	330.8	-	329.1	204.9	-51.0	-2.0	-24.0	-1.45
フロセミド	297.7	-	295.9	269.0	-32.0	-5.0	-29.0	-1.41
ヒドロクロロチアジド	232.2	-	231.1	187.9	-69.0	-5.0	-27.0	-2.16
フェノバルビタール	361.4	-	362.2	184.3	-26.0	-3.0	-18.0	-1.72
グリベンクラミド	494.0	-	492.3	170.0	-66.0	-3.0	-39.0	-1.26
グリメピリド	490.6	-	489.5	225.1	-72.0	-4.0	-45.0	-1.48

表 4 検出された医薬品成分の含有量 (mg/個)

医薬品成分	①	②	③
シブトラミン	17.9 ± 2.68	18.5 ± 2.52	15.7 ± 2.64
フェノールフタレイン	2.58 ± 0.335	2.12 ± 0.164	2.00 ± 0.197

※ 平均値 ± 標準偏差 (n=6)

表 5 対照データ

医薬品成分	他自治体 (mg/個)			過去事例 (mg/個)	臨床用量 (mg/日)
	①	②	③		
シブトラミン	23.4 ± 10.5 4自治体	20.9 ± 5.18 4自治体	14.4 ± 5.84 5自治体	10.1 ± 5.76 9製品	10 ~ 15
フェノールフタレイン	1.6 1自治体	1.9 1自治体	—	2.54 ± 1.91 6製品	50 ~ 200

※ 平均値 ± 標準偏差

結果

1 医薬品成分

検査対象とした健康食品全てからシブトラミン及びフェノールフタレインが検出された。製品 1 個当たりの含有量を表 4 に示した。

2 対照データ

他自治体⁹⁾及び厚生労働省¹⁰⁾が公開していたシブトラミン及びフェノールフタレインの製品 1 個当たりの含有量、並びに米国食品医薬品局¹¹⁾及び欧州医薬品委員会¹²⁾の文献に記載された上記 2 医薬品成分の臨床用量を表 5 に示した。なお、厚生労働省が公開していたデータは、全てカプセル製剤のものであった。

考察

県薬務対策課からの依頼で検査した健康食品から、瘦身目的の医薬品成分であるシブトラミン及びフェノールフタレインが検出された。シブトラミンは中枢性食欲抑制作用、フェノールフタレインは刺激性瀉下作用を有している。しかしながら、シブトラミンは心血管系リスク、フェノールフタレインは発がんリスクのある物質であり、日本では医薬品として用いられていない。

検出されたシブトラミンの含有量を対照データ

と比較したところ、同じ健康食品を試験した他自治体と同程度、カプセル製剤を調査した過去事例より多く含まれていた。また、臨床用量 (10 mg/日) と比較したところ、薬理作用を期待できる量が含まれており、瘦身効果を意図して含有させていた可能性が高いと考えられた。

フェノールフタレインの含有量を対照データと比較したところ、同じ健康食品を試験した他自治体及びカプセル製剤を調査した過去事例と同程度含まれていた。また、臨床用量 (50 mg/日) と比較したところ、薬理作用を期待できる量は含有されていなかった。刺激性下剤は、便秘時の頓服が基本的な使い方として知られている。便秘時以外での服用は下痢を誘発し、腹痛等の有害事象を引き起こす可能性が考えられることから、含有量は臨床用量と比較して少なかったと推測される。

なお、都城保健所が確認した当該住民の症状は、両腕全体の赤み、水ぶくれ及び腫れであった。これらの症状は、シブトラミンの副作用 (血圧上昇、心拍数増加、頭痛、口渇、便秘、鼻炎等) 及びフェノールフタレインの副作用 (下痢、腹痛等) ではないため、今回検出された医薬品成分による症状であるかは判断できなかった。

まとめ

本稿では、ダイエット効果を標ぼうした健康食

品から検出された医薬品成分の含有量を報告した。加えて、他自治体や過去事例等のデータから含有量の妥当性について考察し、痩身効果を意図していた可能性について言及した。

当研究所では、今後とも健康食品による健康被害防止の一助となれるよう、医薬品成分検査体制のさらなる充実を図っていく。

文献

- 1) 厚生労働省. いわゆる「健康食品」のホームページ.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/hokenkinou/index.html (2023 年 4 月 21 日アクセス可能)
- 2) 厚生労働省. 無承認無許可医薬品情報.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/kinkyu/diet/musyounin.html> (2023 年 4 月 21 日アクセス可能)
- 3) 浜田洋彦, 小坂妙子. 健康食品中の甲状腺ホルモンの分析. 宮崎県衛生環境研究所年報 2000 ; 12 : 83-88.
- 4) 浜田洋彦, 小坂妙子, 田中重雄. 健康食品中の未承認医薬品等の分析について. 宮崎県衛生環境研究所年報 2002 ; 14 : 57-61.
- 5) 森川麻里子, 小坂妙子, 中村公生. 健康食品中のセンナ混入事例について. 宮崎県衛生環境研究所年報 2006 ; 18 : 66-69.
- 6) 厚生労働省. 「無承認無許可医薬品等買上調査」の結果について.
https://www.mhlw.go.jp/stf/kinkyu/diet/musyounin_00007.html (2023 年 4 月 21 日アクセス可能)
- 7) 厚生労働省. 「インターネット販売製品の買上調査」の結果について.
https://www.mhlw.go.jp/stf/kinkyu/diet/musyounin_00008.html (2023 年 4 月 21 日アクセス可能)
- 8) 伊達英代, 豊田安基江, 寺内正裕 他. ダイエットを目的とした健康食品中に含まれる医薬品成分の液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計 (LC/MS/MS) による迅速分析法. YAKUGAKU ZASSHI 2008; 128(5): 811-817.
- 9) 厚生労働省. 健康食品 (医薬品成分含有事例を含む) の健康被害情報 報告年度: 令和 4 年度.
https://www.mhlw.go.jp/stf/kinkyu/diet/musyounin_00005.html (2023 年 4 月 21 日アクセス可能)
- 10) 厚生労働省. 平成 28 年度「インターネット販売製品の買上調査」の結果について.
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04546.html (2023 年 4 月 21 日アクセス可能)
- 11) U.S. Food and Drug Administration. MERIDIA - sibutramine hydrochloride monohydrate.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020632s032lbl.pdf(2023 年 4 月 21 日アクセス可能)
- 12) Committee for Proprietary Medicinal Products. Position Paper on The Genotoxic and Carcinogenic Potential of Phenolphthalein.
https://www.ema.europa.eu/documents/position/position-paper-genotoxic-carcinogenic-potential-phenolphthalein_en.pdf (2023 年 4 月 21 日アクセス可能)