

資 料

痩身効果を標ぼうする健康食品に含有される医薬品成分の検出

神山恵理奈, 筑本貴郎*, 岩木孝晴, 伊藤哲朗**

要 旨

平成27年度から令和元年度の5年間に岐阜県で実施した健康食品の買上げ調査において、痩身効果を標ぼうする50製品についてLC-MS/MSによる医薬品成分検査を行った。バルバロインが6製品から、センノシドが9製品から成分として検出されたが、いずれも医薬品であるアロエあるいはセンナ（小葉、葉軸等）の含有が疑われるものではなかった。一方、令和元年6月に県内在住者がSNSを通じて購入した痩身効果を標ぼうする製品を摂取したことによる健康被害事例が発生した。当該製品を検査したところ、医薬品成分であるシブトラミンと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、医薬品成分、痩身、シブトラミン、フェノールフタレイン

1 はじめに

いわゆる健康食品は、健康志向の高まりから広く利用されているが、医薬品成分や医薬品類似成分を含有する製品の発見が相次いで報告されている。医薬品成分を含有する製品は、厚生労働大臣の承認を受けずに製造販売することは禁止されており、未承認の製品は「無承認無許可医薬品」とみなされる。岐阜県では、無承認無許可医薬品による健康被害を未然に防止するため、県内に流通する健康食品の買上げ調査を実施している。当所は、保健所がドラッグストア等で買上げた製品に含有する医薬品成分の分析（成分検査）を担当している。また、県内で健康被害が発生した場合には、原因究明のための成分検査を実施している。

健康食品の中でも痩身効果を標ぼうする製品が数多く流通しているが、それを摂取したことを原因とする健康被害が度々発生している。平成14年から平成18年には、「ダイエット用食品」と称して販売された中国製の製品による健康被害が相次ぎ、死亡事例も含む多数の被害者が発生した¹⁾²⁾。これらの製品には、*N*-ニトロソフェンフルラミン、フェンフルラミン、甲状腺末等の医薬品が含有されていた。また、近年においてもカプセル形状や粉末状のコーヒーを装ったいわゆる痩身系健康食品からシブトラミン等の医薬品成分が検出されている³⁾⁴⁾。

岐阜県内においても、令和元年6月にいわゆる健康食品が原因と疑われる健康被害について、県内在住者から保健所に相談があった。相談者は、ソーシャルネッ

トワークサービス（SNS）を通じて購入した痩身効果を標ぼうする製品を摂取したところ、体調に異変を感じて医療機関を受診したとのことであった。相談者には、血圧上昇、動悸、口渇、脱力感、むかつき等の症状が認められた。

本報告では、最近5年間に実施した買上げ調査における痩身効果を標ぼうする製品の成分検査と、健康被害事例における相談者から提供を受けた製品の成分検査について報告する。

2 材料と方法

2.1 試料

買上げ調査では、平成27年度から令和元年度の間に岐阜県内のドラッグストア等で買上げされた痩身効果を標ぼう、暗示または印象を与える50製品を検体とした。健康被害事例における検査では、相談者から提供を受けた製品（製品名Go lean DETOX）を検体とした（図1）。カプセル状の製品はカプセル内容物を試料とした。錠剤及びビティーバッグタイプの製品はミキサーで粉砕して試料とした。

2.2 標準品及び試薬

dl-ノルエフェドリン塩酸塩及びブフェンテルミンは東京化成工業製、塩酸エフェドリンはアルプス薬品工業製、*dl*-塩酸メチルエフェドリンはシオエ製薬製、マジンドール、フェンフルラミン塩酸塩、ピサコジルはシグマアルドリッチ製、クロルフェニラミンマレイン酸塩はAlfa Aesar製、フェノールフタレイン、フルオキセチン、

岐阜県保健環境研究所：504-0838 岐阜県各務原市那加不動丘1-1

*現 岐阜県東濃県事務所：507-8708 岐阜県多治見市上野町5-68-1

**現 岐阜医療科学大学：509-0293 岐阜県可児市虹ヶ丘4-3-3

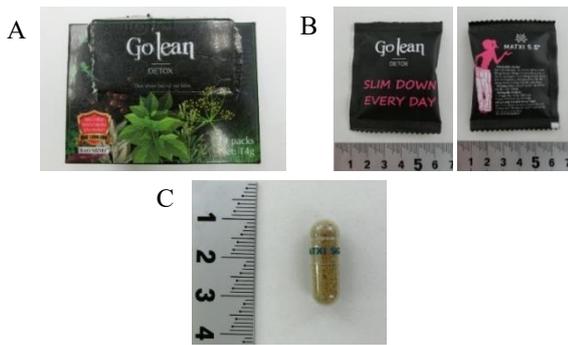


図1 健康被害の相談があった製品
(A) 外箱 (B) 個包装 (C) カプセル

ヒドロクロチアジド, センノシドA, センノシドB, フロセミド, グリベンクラミド, パルバロインは富士フィルム和光純薬工業製を用いた. シブトラミン, *N*-ニトロソフェンフルラミン及びオルリスタットは厚生労働省から供与されたものを用いた. アセトニトリル (LC/MS 用), メタノール (LC/MS 用), ギ酸 (LC/MS 用), 炭酸水素ナトリウム (特級) 及びしゅう酸 (特級) は, 富士フィルム和光純薬工業製を用いた. 酢酸アンモニウム (LC/MS 用) はシグマアルドリッチ製を用いた.

2.3 標準溶液及び試料溶液の調製

2.3.1 標準溶液の調製

標準原液は, 各標準品を精密に量り採り, 溶媒に溶解して, 500 mg/L あるいは 1000 mg/L になるよう調製した. 溶媒は, センノシドA 及びセンノシドB には0.1% 炭酸水素ナトリウム/メタノール (1:1), パルバロインには0.02%しゅう酸含有メタノール, その他にはメタノールを用いた. 各標準原液を混合して 0.1%ギ酸/0.1%ギ酸含有メタノール (4:6) で希釈し, 100 µg/L の混合標準溶液を調製した.

2.3.2 試料溶液の調製

試料は 50 mg を量り採り, 5 mL の水/メタノール (3:7) を加えて超音波下で 30 分間抽出した. 遠心分離後, 0.5 mL の上澄液を 0.1%ギ酸/0.1%ギ酸含有メタノール (4:6) で 5 mL に定容し, 0.2 µm 孔径のメンブレンフィルターでろ過し, ろ液を適宜希釈して, 試料溶液とした.

2.3.3 確認用試料溶液の調製

ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) による確認用の試料溶液は, 以下のとおり調製した. 試料 50 mg に 5 mL のアセトニトリルを加えて超音波下で 30 分間抽出し, 遠心分離した. 上澄液の一部はアセトニトリルで希釈して試料溶液とした. 上澄液のもう一部は, シリル化するための誘導体化試薬として等量の *N*, *O*-ビス (トリメチルシリル) トリフルオロアセトアミド (BSTFA) + トリメチルクロロシラン (TMCS) (99:1, Supelco 製) を添加し, 80 °C で 30 分間加熱した後, アセトニトリ

ルで希釈して, トリメチルシリル (TMS) 化試料溶液とした.

2.4 測定条件

2.4.1 液体クロマトグラフタンデム質量分析計 (LC-MS/MS)

装置: Agilent 1200 (Agilent Technologies) 及び 4000 QTRAP (Sciex)

カラム: SunShell C18 (2.1 × 100 mm, 2.6 µm ChromaNik Technologies)

移動相: Positive A 液 5 mM 酢酸アンモニウム, B 液 5 mM 酢酸アンモニウム含有メタノール, B 液 3% (0.5 min) → 30% (10 min) → 97% (8.5 min) → 100% (2 min hold)

Negative A 液 0.1% ギ酸, B 液 メタノール, B 液 3% (0.5 min) → 30% (13 min) → 97% (4.5 min) → 100% (7 min hold)

カラム温度: 40 °C, 流速: 0.2 mL/min, 注入量: 3 µL

イオン化: エレクトロスプレーイオン化 (positive, negative)

イオンスプレー電圧: 5.5 kV (positive), -4.5 kV (negative)

イオンソース温度: 400 °C

測定モード: 選択反応モニタリング (SRM)

表1にSRM条件を示す.

2.4.2 GC/MS

装置: TRACE 1310 GC 及び ISQ LT (Thermo Fisher Scientific)

カラム: DB-5MS (30 m × 0.25 mm i.d., 膜厚 0.25 µm, Agilent Technologies)

キャリアガス: He, 1.0 mL/min

注入量: 1 µL, 注入口温度: 250 °C

カラム温度: 100 °C (1 min hold) → 20 °C/min → 310 °C (12 min hold)

インターフェイス温度: 250 °C, イオン源温度: 250 °C

イオン化: 電子イオン化, イオン化エネルギー: 70 eV

測定モード: Scan, スキャン範囲: *m/z* 50-500

2.5 添加回収試験

試料に 100 µg/g になるように混合標準溶液を添加し, 試料溶液の調製と同様に抽出を行った. LC-MS/MS で測定して得られた定量値から添加回収率を算出した. 添加回収試験は3併行で実施した.

3 結果及び考察

3.1 直線性及び検出限界

本法における直線性及び検出限界 ($S/N=3$) は, 表2に示す. いずれも 2~200 ng/mL を含む濃度範囲において, 良好な直線性が確認された.

3.2 添加回収試験

測定対象物質が入っていないことを確認した5製品において添加回収試験を実施した。製品A及びBは錠剤、製品C及びEはカプセル、製品Dは粉末の製品であった。添加回収率は、クロルフェニラミンにおいて116~141%とやや高い値を示したが、その他の検査項目では、いずれも70~120%の範囲に収まっており、良好な結果であった(図2)。

3.3 買上げ調査における検査

痩身系健康食品50製品について、LC-MS/MSによる医薬品成分検査を行った。検査項目は表1に示す18項目とした。なお、センノシドAとセンノシドBは合わせて1項目とした。検査項目のうちバルバロインが6製品(S1~S6)、センノシドが9製品(S1, S3~S5, S7~S11)から検出された(表3)。バルバロイン含有量はS3

の0.378 mg/g、センノシド含有量はS1の1.75 mg/gがそれぞれ最大であった。

バルバロインはアロエに含有される瀉下作用を示す主要成分であるが、食品として使用されるキダチアロエにも含有される。バルバロインが検出された6製品は、いずれも原材料表示に「キダチアロエ」の記載があり、キダチアロエの成分であるアロエニン(検査項目外)も検出されたことから、医薬品であるアロエの含有が疑われるものではなかった。また、製品パッケージに記載されていた摂取目安量から算出したバルバロインの1日最大摂取量は、S3の0.68 mgが最大であった。第十七改正日本薬局方解説書⁵⁾の記載によると、バルバロインは5 mg以上で緩下薬としての効果を有すると考えられる。S3の最大摂取量はこの7分の1以下であり、緩下薬として影響を及ぼす可能性は小さいと考えられた。

表1 LC-MS/MS分析におけるSRM条件

化合物名	Precursor ion m/z	DP ^{a)} (V)	定量イオン		確認イオン	
			Product ion m/z	CE ^{b)} (V)	Product ion m/z	CE ^{b)} (V)
ノルエフェドリン	152.4	41	134.1	15	117.0	25
エフェドリン	166.4	51	148.1	17	117.0	27
メチルエフェドリン	180.2	46	162.1	21	117.1	29
フェンテルミン	150.4	36	91.2	25	133.2	13
マジンドール	284.9	81	44.2	53	285.0	11
フェンフルラミン	232.4	71	159.0	31	109.2	61
フェノールフタレイン	319.4	81	225.1	29	115.1	77
シブトラミン	280.5	56	125.0	35	139.1	21
ピサコジル	362.2	96	184.6	35	167.6	75
N-ニトロソフェンフルラミン	261.4	71	159.0	27	187.1	17
オルリスタット	496.7	111	319.4	17	114.1	39
クロルフェニラミン	275.2	36	230.1	21	167.1	55
フルオキセチン	310.3	51	44.0	43	148.2	13
ヒドロクロロチアジド	295.9	-90	268.8	-26	204.8	-32
センノシドB	861.2	-110	385.9	-56	223.8	-92
センノシドA	861.3	-125	386.0	-58	223.8	-96
フロセミド	328.9	-65	204.8	-30	284.9	-22
グリベンクラミド	492.2	-105	169.9	-40	366.9	-26
バルバロイン	417.2	-90	297.0	-22	267.9	-48

a) DP; Declustering potential, b) CE; Collision energy

表2 直線性及び検出限界

化合物名	濃度範囲 (ng/mL)	相関係数	検出限界 (µg/g)
ノルエフェドリン	2-200	0.9975	0.27
エフェドリン	0.5-200	0.9982	0.20
メチルエフェドリン	2-300	0.9988	0.20
フェンテルミン	2-200	0.9987	0.61
マジンドール	2-200	0.9990	0.20
フェンフルラミン	0.5-300	0.9988	0.063
フェノールフタレイン	0.5-200	0.9983	0.060
シブトラミン	2-500	0.9998	0.38
ピサコジル	2-300	0.9999	0.30
N-ニトロソフェンフルラミン	2-500	0.9996	0.42
オルリスタット	2-500	0.9999	0.10
クロルフェニラミン	2-500	0.9996	0.25
フルオキセチン	0.5-300	0.9991	0.081
ヒドロクロロチアジド	0.5-500	0.9994	0.14
センノシドB	2-500	0.9998	0.38
センノシドA	2-300	0.9998	0.79
フロセミド	0.2-500	0.9999	0.13
グリベンクラミド	0.2-500	0.9996	0.028
バルバロイン	0.2-500	0.9997	0.11

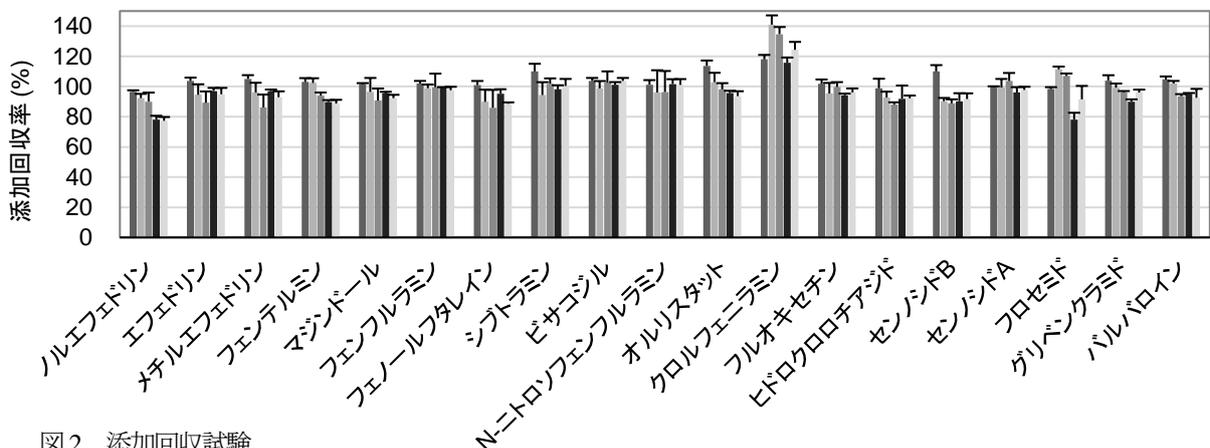


図2 添加回収試験

■製品A (錠剤) ■製品B (錠剤) ■製品C (カプセル) ■製品D (粉末) ■製品E (カプセル)
 添加濃度 100 µg/g. バーは相対標準偏差を示す (n=3).

センノシドは生薬として用いられるセンナに含有される成分であり、センナの果実、小葉、葉柄、葉軸は厚生労働省通知「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示」の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に記載されており、下剤として使用されている⁹⁾。一方、センナと近縁のハネセンナ（別名：キャンドルブッシュ、ゴールデンキャンドル等）もセンノシドを含有するが、ハネセンナ（全草）は「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リスト」に記載されている⁹⁾。センノシドが検出された9製品の原材料表示には、いずれも「センナ茎」、「ハネセンナ」、「キャンドルブッシュ」等の記載があった。また、内容物の検鏡においても、センナの葉や葉軸の形態を示すものは確認されなかった。このことから、いずれも医薬品であるセンナ（小葉、葉軸等）の含有が疑われるものではなかった。第十七改正日本薬局方解説書の記載によると、センノシドは2.5mg以上で緩下薬としての効果を有すると考えられる。ティーバッグタイプの製品S1及びS8の1日最大摂取量は、製品中のセンノシドがすべてお茶の中に溶出した場合、それぞれ7.0mgと3.3mgとなる。これは、緩下薬として体に影響を及ぼす可能性のある量であるため、過剰摂取には注意が必要と考えられた。また、S1、S3、S4及びS5はバルバロインとセンノシドの両方を含有しており、それぞれの瀉下作用が同時に働く可能性があると考えられた。

3.4 健康被害の相談があった製品の検査

健康被害の相談があった製品は、外箱の中に個包装が14袋入っており、個包装の中にはカプセルが2個ずつ入っていた（図1）。未開封の個包装からカプセルを取り出し、カプセル内容物である緑色の粉末を試料と

した。カプセルを6個採取し、各カプセルの内容物の重量を測定したところ、1カプセル中の内容物は平均414.8mgであった。表1に示す測定項目についてLC-MS/MSによる一斉分析を行った結果、試料溶液からシブトラミンとフェノールフタレインが検出された（図3、4）。定量イオン及び確認イオンのピークがともに検出され、そのイオン比も標準溶液と一致していた。定量値はシブトラミンが22.1mg/g、フェノールフタレインが72.6mg/gであり、この値から1カプセル中の含有量を算出したところ、シブトラミンは9.2mg、フェノールフタレインは30mgであった。

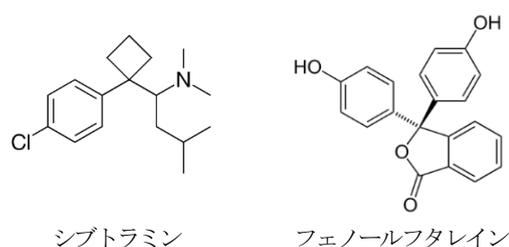


図3 検出された成分の構造式

検出された成分の確認のため、GC/MSによる定性分析を行った。試料溶液の分析では、保持時間8.3分と15.2分にピークが確認された（図5A）。8.3分のピークは保持時間及びマススペクトルからシブトラミンのピークであることが確認された。15.2分のピークは微小であったが、フェノールフタレイン標準溶液と保持時間及びマススペクトルが一致した。フェノールフタレインのピークが非常に微小であったため、TMS化剤による誘導体化を行い、GC/MSで分析した。TMS化した試料溶液では、保持時間8.3分のシブトラミンのピークとともに14.4分に顕著なピークが検出された（図5C）。このピークは、同様に誘導体化したフェノールフタレイン

表3 バルバロイン及びセンノシドが検出された製品

製品	内容物形状	バルバロイン		センノシド ^{a)}	
		含有量 (mg/g)	摂取目安による1日最大摂取量 (mg)	含有量 (mg/g)	摂取目安による1日最大摂取量 (mg)
S1	ティーバッグ	0.0137	0.055	1.75	7.0
S2	カプセル	0.291	0.23	N.D. ^{b)}	—
S3	錠剤	0.378	0.68	0.0456	0.082
S4	錠剤	0.353	0.64	0.0599	0.11
S5	錠剤	0.0060	0.0072	0.588	0.71
S6	錠剤	0.270	0.30	N.D.	—
S7	カプセル	N.D.	—	0.104	0.13
S8	ティーバッグ	N.D.	—	0.414	3.3
S9	ティーバッグ	N.D.	—	0.0709	0.14
S10	錠剤	N.D.	—	0.0080	0.012
S11	ティーバッグ	N.D.	—	0.125	0.25

^{a)} センノシドはセンノシドAとセンノシドBの合計

^{b)} N.D.; Notdetected.

ン標準溶液のピーク保持時間及びマススペクトルと一致し、フェノールフタレインの2つの水酸基の水素がTMS基に置換されたフェノールフタレイン-2TMS誘導体のピークであることが確認された。

3.5 健康被害の相談があった製品及び検出された成分について

当県健康福祉部薬務水道課は、当該製品について、医薬品成分を含有する製品として公表し、注意喚起を行

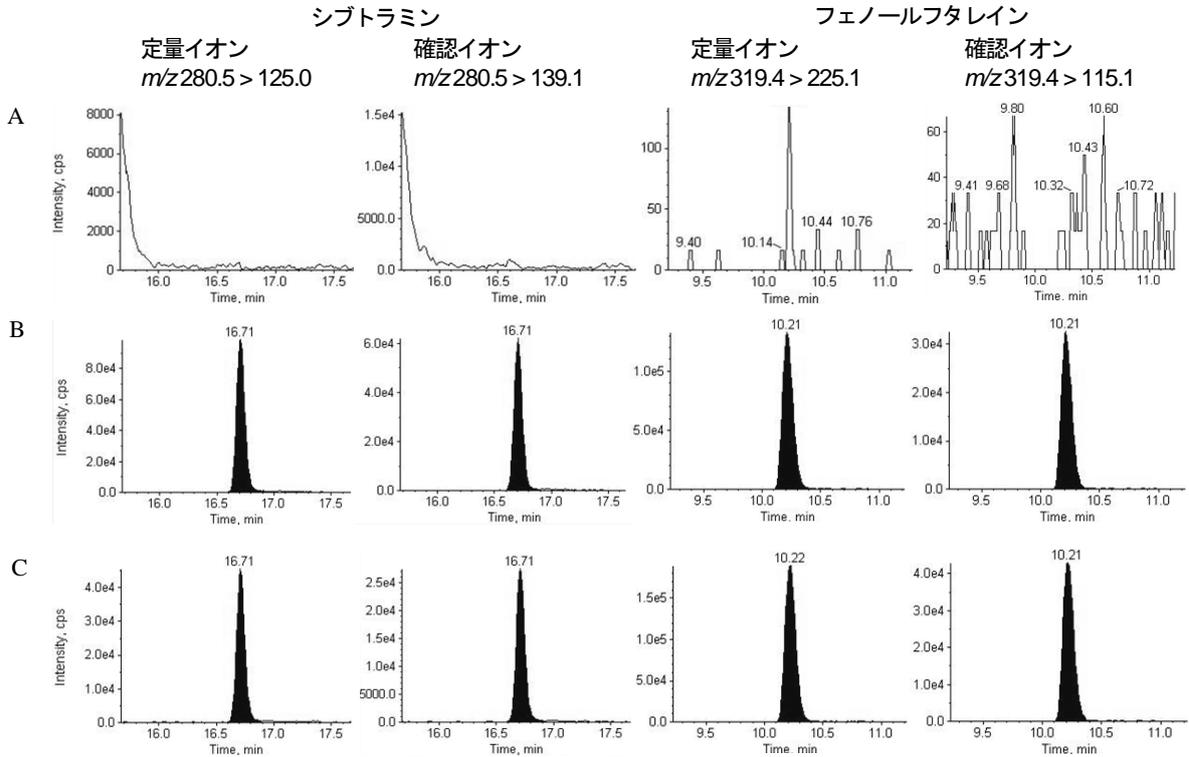


図4 LC-MS/MSによるシブトラミン及びフェノールフタレインのSRMクロマトグラム
(A) ブランク溶液 (B) 100 ng/mL 標準溶液 (C) 試料溶液

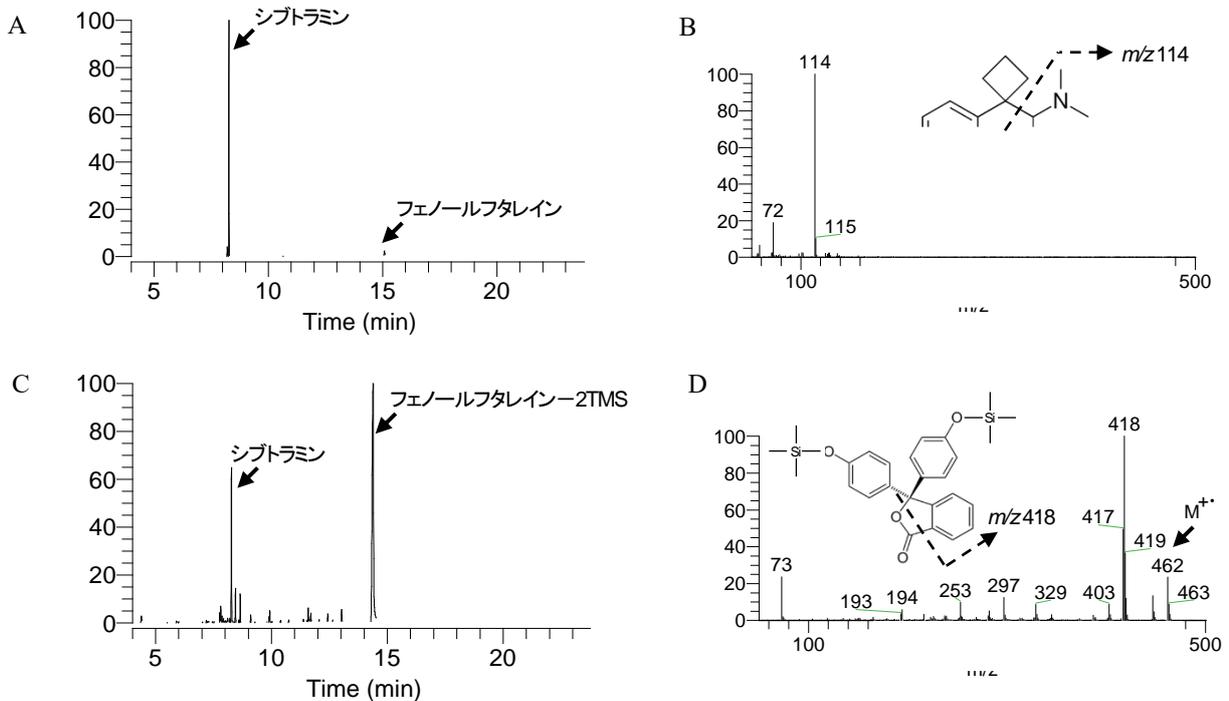


図5 GC/MSによる分析結果

(A) 試料溶液のトータルイオンクロマトグラム, (B) 試料溶液 保持時間 8.3 分のピークのマススペクトル, (C) TMS 化した試料溶液のトータルイオンクロマトグラム, (D) TMS 化した試料溶液 保持時間 14.4 分のピークのマススペクトル

った⁷⁾。当該製品は、平成31年1月に米国食品医薬品局 (FDA) が医薬品成分を含む製品として注意喚起したものと同一製品名であった。同年2月には、業者による製品の自主回収の実施が米国FDAから報告された。しかしその後、同年6月に今回の事例が発生した。また、これとほぼ同時期の同年7月にはオーストラリア食品医薬品局 (TGA) が同一と思われる製品について同様の注意喚起を行った⁸⁾。約半年の間に複数の国で同一製品が流通していたと考えられる。

シブトラミンは、肥満症治療薬として平成9年に米国、平成13年に欧州で承認されたが、副作用による死亡例が複数報告され、平成22年には各国において販売が中止された。日本では、有害作用の懸念から医薬品として承認されておらず、現在でも医薬品として使用している国はごく一部に限られる。副作用としては、血圧上昇、心拍数増加、頭痛、口渇、便秘、鼻炎等が知られている。本事例の相談者の症状に表れた血圧上昇、動悸、口渇は、シブトラミンの副作用と一致していた。

フェノールフタレインは、pH指示薬として知られているが、かつては医薬品(下剤)として使用されていた。しかしながら、発がん性等の恐れがあるため、現在は医薬品として使用されていない。

4 まとめ

平成27年度から令和元年度に県内のドラッグストアで買上げた痩身効果を標ぼう、暗示または印象を与える50製品のうち6製品からバルバロインが、9製品からセンノシドが検出されたが、いずれも医薬品の含有が疑われるものではなかった。一方、令和元年6月に県内在住者から健康被害の相談が寄せられた痩身効果を標ぼうする製品からは、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。

インターネット上で販売されている海外製の製品のリスクについては、以前より注意喚起が行われているところであり、当該事例もその一例となるものであった。今後もこのような製品に対する買上げ調査を継続していく必要があると考えられる。また近年、既知の医

薬品成分の構造類似体がいわゆる健康食品から検出される例が増加している^{9,10)}。こうした新規流通薬物にも対応できるよう検査法の更新を行っていく必要がある。

文 献

- 1) 中国製ダイエット用健康食品(未承認医薬品)による健康被害事例等、平成18年7月12日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/07/h0719-3.html>
- 2) 守安貴子, 岸本清子, 中嶋順一, 重岡捨身, 蓑輪佳子, 上村 尚, 安田一郎: 健康被害を起こした中国製ダイエット健康食品における検査結果, 東京健康安研七報, 54, 69-73, 2003.
- 3) 医薬品成分を含有する製品の発見について, 平成30年12月18日東京都報道発表資料
- 4) 健康食品買上げ検査の結果について, 平成31年3月8日福岡県報道発表資料
- 5) 日本薬局方解説書編集委員会: 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016.
- 6) 食薬区分における成分本質(原材料)の取扱いの例示, 令和2年3月31日厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知
- 7) 医薬品成分を含有する製品の発見について, 令和元年7月3日岐阜県報道発表資料
- 8) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所: 「健康食品」の安全性・有効性情報, <https://hfnet.nibiohn.go.jp/>
- 9) Doi T, Takahashi K, Yamazaki M, Asada A, Takeda A, Kiyota K, Tagami T, Sawabe Y, and Yamano T: Characterization of a new illicit phosphodiesterase-type-5 inhibitor identified in the softgel shell of a dietary supplement, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 161, 61-65, 2018.
- 10) Yun J, Shin KJ, Choi J, and Jo CH: Isolation and structural characterization of a novel sibutramine analogue, chlorosipentramine, in a slimming dietary supplement, by using HPLC-PDA, LC-Q-TOF/MS, FT-IR, and NMR, *Forensic. Sci. Int.*, 286, 199-207, 2018.

Detection of Medicinal Compounds in Dietary Supplements

Erina KOHYAMA, Takao CHIKUMOTO*, Takaharu IWAKI, Tetsuro ITO**

Gifu Prefectural Research Institute for Health and Environmental Sciences:

1-1, Naka-fudogaoka, Kakamigahara, Gifu, 504-0838, Japan

**Tono Region Branch Office, Gifu Prefectural Government: 5-68-1, Ueno-cho, Tajimi, Gifu, 507-8708, Japan*

***Gifu University of Medical Science: 4-3-3, Nijigaoka, Kani, Gifu, 509-0293, Japan*