

いわゆる健康食品の薬事法違反事例について

— 平成17年度 —

玉那覇康二・古謝あゆ子

About the Cases of the Pharmaceutical Affairs Law Violation of Health Foods in 2005.

Koji TAMANAHA and Ayuko KOJA

要旨：平成17年度に当研究所に持ち込まれた薬事法違反の健康食品に関する事例のうち、ダイエット健康食品、強壯食品について、検査したところ医薬品が検出されたので、その概要について報告する。

Abstract: The following reports on the outline of dieting health food and tonic foods products, which were introduced in 2005 and showed medicine after examination among the health food products cases.

Key words：医薬品 medicine, 健康食品 health foods, 苦情食品 consumer dissatisfied food, ダイエット食品 diet foods, 強壯食品 tonic foods, 薬事法 Pharmaceutical Affairs Law, シブトラミン sibutramine, マジンドール mazindol, シルデナフィル sildenafil.

I はじめに

健康食品は手軽に摂取できることもあって、店頭販売や新聞・雑誌・インターネットによる通信販売により広く流通し、その消費は年々増加している。

一方、健康食品の中には、その効果を高めるために故意に医薬品成分を添加したものがあり、健康に危害を及ぼす恐れのある薬事法違反が後を絶たない。

平成17年度に当研究所に持ち込まれた薬事法違反の健康食品に関する事例のうち、ダイエット健康食品、強壯食品について、検査したところ医薬品が検出されたので、その概要について報告する。

食品を落札、同月22日頃に30カプセル入り1箱とおまけの10カプセルが送付され、これを友人3人で分けた後、服用した。

健康被害者1 (20代女性)

4月28日、1カプセルを服用、服用後1時間以内にほてり感、下痢、全身倦怠感、体重減少、手指振せん、動悸の症状が現れた。最初の服用から1週間後の5月5日から2日間、1日1カプセルずつ計2カプセルを服用し、軽快していた甲状腺機能亢進症が悪化し、医療機関を受診。当該健康食品の服用を中止し、甲状腺機能亢進症の治療のため、内服薬の服用を始めた。現在、当該健康食品による症状は無く、甲状腺機能亢進症の治療のため通院中である。

健康被害者2 (10代女性)

4月30日、1カプセルを服用、服用後すぐに腹痛、のどの渇きの症状が現れたが、その後2日間1日1カプセルずつ計3カプセルを服用した。その後、服用を中止し、現在症状はない。

健康被害者3 (10代女性)

4月30日、1カプセルを服用、服用後すぐに腹痛、の

II ダイエット健康食品「天天素」

1. 概要¹⁾

平成17年5月31日、県内医療機関の医師より、ダイエット健康食品「天天素」²⁾をインターネットで購入して服用した20代女性についての健康被害が寄せられた。この健康食品について中央保健所を通じて検査依頼があった。

2. 健康被害状況

4月中旬に健康被害者らはネットオークションで当該

どの渴きの症状が現れたので服用を中止した。現在症状はない。健康被害者2, 3は医療機関を受診してない。

3. 検体

天天素 (ダイエット食品) 1シート10カプセル入り。



図1.天天素の容器包装

4. 検査項目

マジンドール (医薬品) 食欲抑制剤。
シブトラミン (未承認医薬品) 肥満症治療剤。
フェノールフタレイン (指示薬)。
カフェイン (医薬品)。

5. 検査方法

国立医薬品食品衛生研究所に問い合わせ (鎌倉, 私信), そこで行われている分析法を参考にした。

(1) 標準溶液

標準品: マジンドール, シブトラミン, カフェイン, フェノールフタレイン試薬を各々メタノールに溶解し 1mg/mLに調製した。各調製した溶液について, マジンドール, シブトラミンは 5 μg/ml, 10 μg/ml, 15 μg/ml, 50 μg/ml, フェノールフタレインは 200 μg/ml, 400 μg/ml, 800 μg/ml, カフェインは 5 μg/ml, 10 μg/ml, 20 μg/mlに希釈して混合溶液とし, それを検量線用標準溶液とした。

(2) 試料溶液の調製

1カプセル中の粉末全量 (約0.4g) をとり, メタノール5mlを加えて15分間超音波抽出後, 3000回転で10分間遠心分離する。得られた上清を試料溶液とした (図2)

カプセル粉末 (約0.41g)

← メタノール5ml, 超音波抽出15分間
← 遠心分離3000回転/10分

試験溶液 GC-M S の測定

図2.試料調製のフローチャート

(3) 測定

標準溶液及び試験溶液 2 μl について次の条件により試験を行い, 保持時間, MSスペクトルについて確認し定量した。

GC-M S の測定条件

[装置] HP6890/5972
[カラム] HP-5MS 0.25mm×30m×0.25 μm
[キャリアガス] He(57.5KPa) [流速] 1.0ml/分
[気化温度] 250℃ [インターフェイス温度] 280℃
[注入量] 2 μl
[カラム温度] 60℃(2分)→20℃/分→300℃(10分)

EIで40~350amuの範囲をモニターした。

(4) 定量

標準溶液及び試験溶液2 μlについて, GC-M Sによりピーク面積値を測定し, 標準溶液の検量線から各試料中の物質濃度を算出した (図3, 4)。

6. 検査結果 表1のとおり。

7. まとめ及び考察

(1) マジンドール³⁾は食欲抑制剤 (麻薬及び向精神薬取締法第3種向精神薬) で使用される医薬品で通常, 成人には1日1回0.5mg, 1日最高1.5mgまでとなっている。今回, 服用した天天素3カプセル中からは3.28mg, 1.92mg, 2.02mg (平均2.41mg) 検出されており, この値は1日投与量を大幅に超えている。

表1. 検査結果

検体名(粉末) カプセル	検体量 (g)	1カプセル中の含量mg (mg/g)			
		マジンドール	シブトラミン*	フェノールフタレイン**	カフェイン
NO1	0.417	3.28(7.86)	15.05(36.09)	298.1(714.7)	2.83(6.79)
NO2	0.419	1.92(4.58)	13.71(32.72)	208.6(497.9)	3.91(9.33)
NO3	0.416	2.02(4.85)	12.65(30.41)	223.2(536.5)	2.98(7.16)
3カプセル平均	0.417	2.41(5.76)	13.8 (30.07)	243.3(583.0)	3.24(7.76)

*未承認医薬品 **指示薬

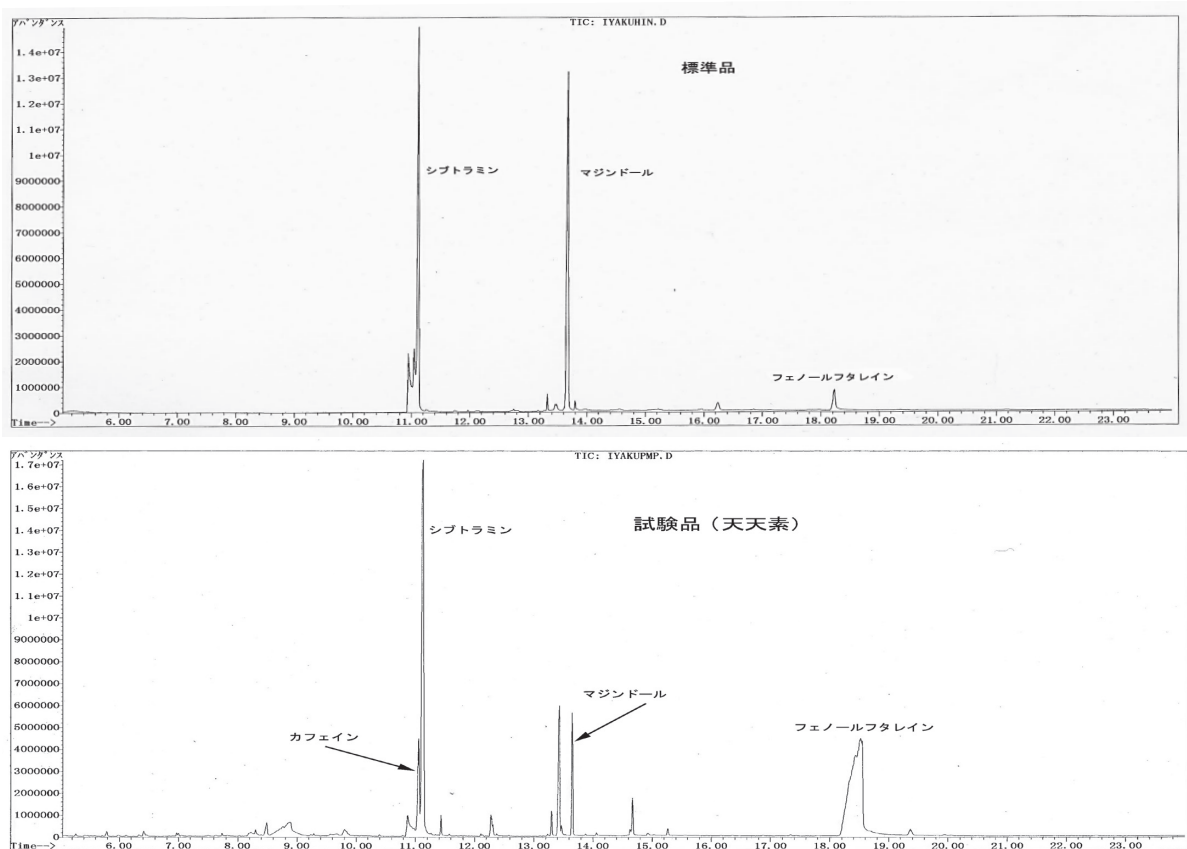


図3. 混合標準品溶液 (上) 及び試験溶液 (下) のガスクロマトグラム

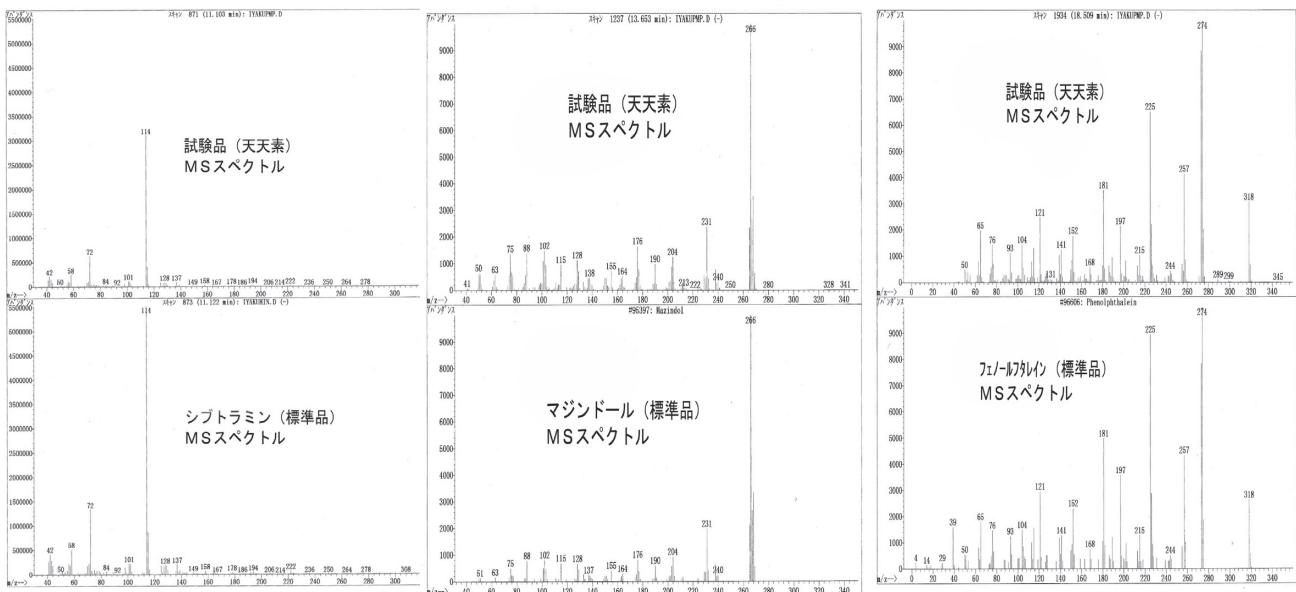


図4. 各成分のMSスペクトル (上: 試験品, 下: 標準品)

(2) シブトラミン³⁾は未承認医薬品で肥満症の治療 (肥満における体重減少及び体重減少の維持) として国外で用いられている. (独)国立健康・栄養研究所 (<http://www.nih.go.jp/eiken/>) によると, 米国で1997年から使用されているが, この薬物の利用により, 心臓に悪影響を及ぼした事例がある.

米国の添付文書の警告として「血圧及び心拍数の増加」が記載されている.

今回, 服用した天天素3カプセルからは15.05mg, 13.71mg, 12.65mg (平均13.8mg) 検出された.

(3) フェノールフタレインは大腸刺激性の下剤. 米国でマウス実験などで発ガン性が認められたことから, 国内

では以前、下剤として使用されていた医薬品であるが、1971年に日本薬局方から削除された。(日本薬剤師会、医薬及び薬事情報、1997.6.17)

今回、服用した天天素3カプセル中からは298.1mg, 208.6mg, 223.2mg (平均243.3mg) 検出されており、これは1カプセル中の半分以上にあたる。

(4) カフェインは医薬品として成人1回0.1g~0.3gを1日2~3回経口投与するが、天然にも茶葉中に1~5%(10~50mg/g)、コーヒー豆0.8~1.75%(8~17.5mg/g)含まれている(日本薬局方第八改訂)。今回服用した天天素3カプセル中からは平均3.24mgが検出されたが、この量では、薬効としての効きめがなく天然由来と考えられる。

(5) 3カプセルの各々の重量は0.417g, 0.419g, 0.416g (平均0.417g) と容量にバラツキがなく正確に充填されており、カプセルに充填する技術が高いことを示している。しかし、検出した薬品等の含有量をみるとバラツキが大きく調合技術の低さを示している。

Ⅲ 強壯食品「蚊力神(イーリシン)」

1. 概要

平成16年11月に20代男性の健康食品販売業者がインターネット上でホームページを開設、平成17年8月12日までに精力剤「蚊力神(イーリシン)」など21種類、約168個の「違法ドラッグ」を販売した。この男性は県外の業者からの購入や中国からの個人輸入により製品を入手していた。厚生労働省からの情報提供を受け、県薬務衛生課は広告にて標榜されている効能効果から医薬品が含有している恐れがあるとして、業者が販売していた製品を収去して当研究所に検査依頼を行った。県薬務衛生課によると販売による健康被害の届け出はない。

2. 検体

「蚊力神(イーリシン)」カプセル剤

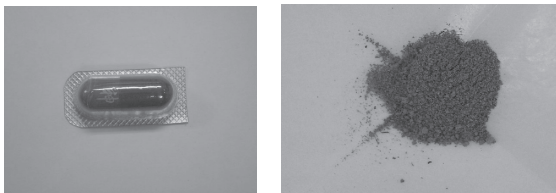


図5. カプセル剤の形状及びカプセル中粉末

3. 検査項目

シルデナフィル(医薬品)

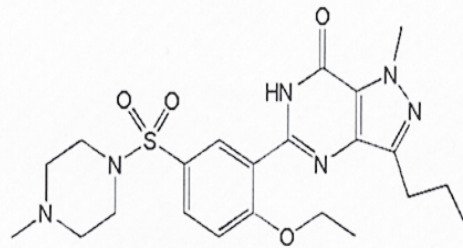


図6. シルデナフィルの構造式

4. 検査方法

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課ホモシルデナフィルの分析法⁴⁾及び国立医薬品食品衛生研究所で行われている強壯用健康食品分析法⁵⁾を、問い合わせ(鎌倉、私信)参考にした。

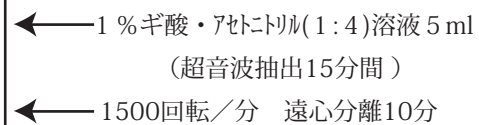
(1) 標準溶液

(株)ファイザーのバイアグラ錠50mg(クエン酸シルデナフィル)を1%ギ酸・アセトニトリル(1:4)溶液10mlで超音波抽出し、賦形剤を遠心分離で分離した後、250µg/ml, 500µg/ml, 1000µg/ml, 5000µg/mlの溶液に調製した。

(2) 試料溶液の調製

1カプセル中の粉末全量(0.2g)をとり、1%ギ酸・アセトニトリル(1:4)溶液5mlを加えて15分間超音波抽出した後、1500回転/分で10分間遠心分離する。得られた上清を試料溶液とした(図7)。

カプセル粉末(0.2g)



試験溶液(上澄み液) 1ml

アセトニトリル1ml加え(HPLC/DAD)測定

図7. 試料溶液調製のフローチャート

(3) 測定

標準溶液及び試験溶液について次の条件により測定を行い、紫外吸収スペクトルを確認、定量した。

測定条件 (HPLC/DAD)

[装置] Agilent 1100シリーズ 高速液体クロマトグラフ

[検出器] DAD

[UVモニター波長] 223nm, 290nm (定量波長)

[カラム] BONDASPHERE Waters (C-18) 内径3.9mm × 15cm

[移動相] 0.05Mリン酸緩衝液 (pH3) : アセトニル (7:3)

[カラム温度] 40℃

[流速] 1.0ml/分

[注入量] 10 μl

判定基準

保持時間及び223 nmおよび290 nm付近の極大吸収

がシルデナフィルのUVスペクトルと類似したスペクトルであればシルデナフィルと同定 (図8, 9) .

(4) 定量

標準溶液及び試験溶液10 μlについて, HPLCによりピーク面積値を測定し, 標準溶液の検量線から各試料中の物質濃度を算出した.

(5) 確認試験 (定性試験)

標準溶液及び試験溶液をHPLC-MS (高速液体クロマトグラフ質量分析装置) で分子量を確認しシルデナフィルと同定 (図8, 9) .

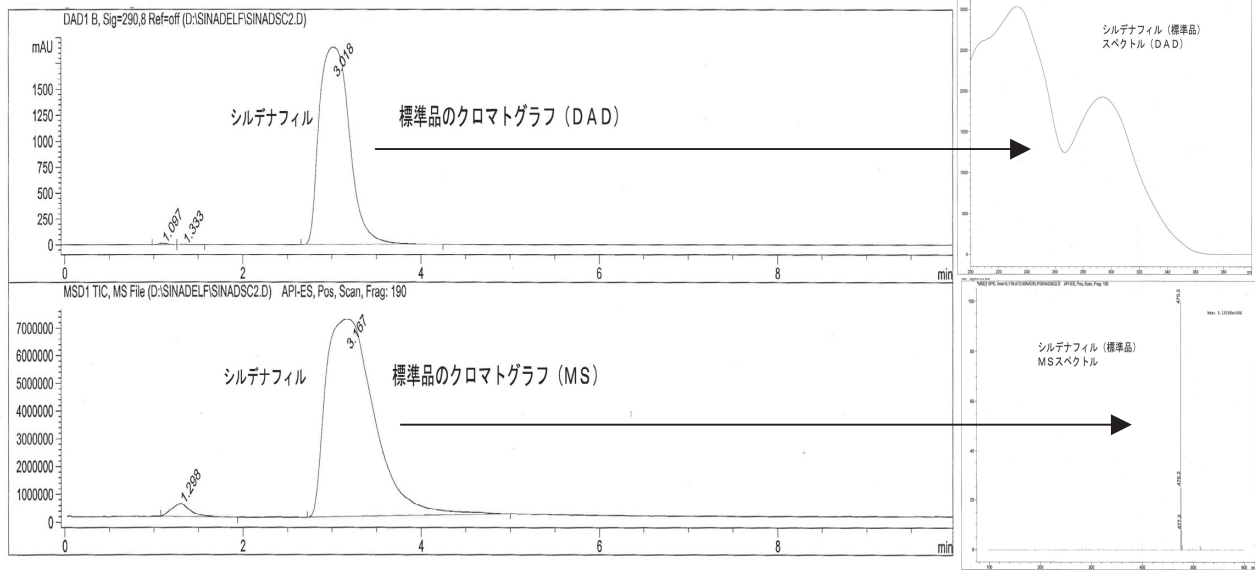


図8. シルデナフィル (標準品) のクロマトグラム (左) 及びUVスペクトル, MSスペクトル (右)

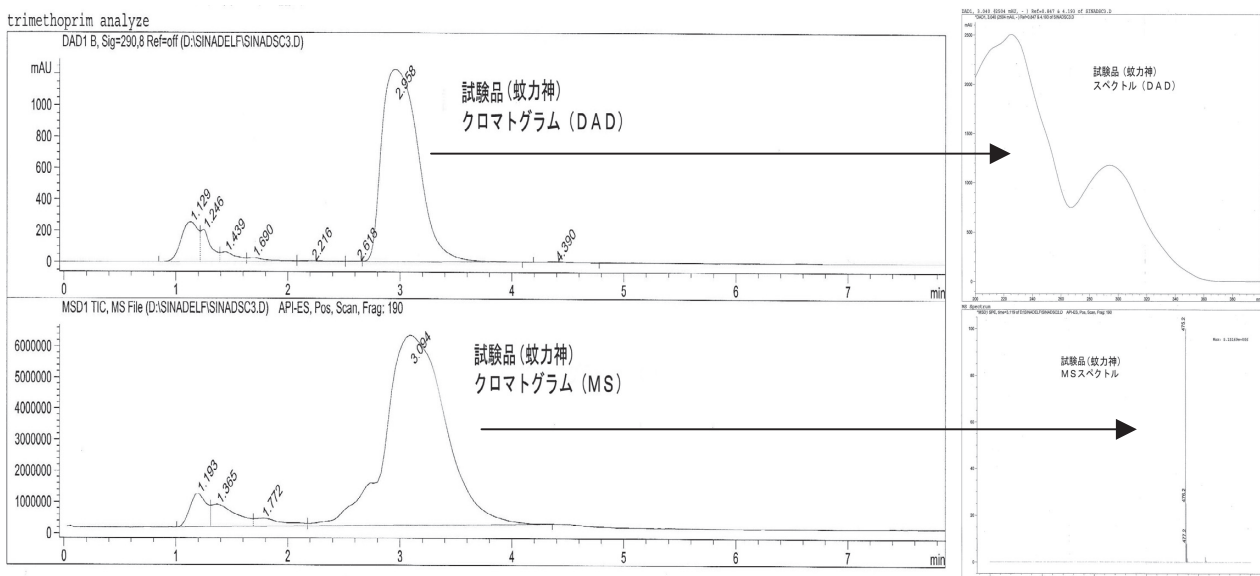


図9. 試験品 (蚊力神) のクロマトグラム (左), UVスペクトル, MSスペクトル (右)

測定条件 (LC-MS)

[装置] Agilent 1100LC/MSDシリーズ

[カラム] Inertsil ODS-2 (C-18) 内径2.1mm×15cm

[移動相] 10mMギ酸アモニウム(pH3.5):アセトリル(75:25)

[検出器] MSD [カラム温度] 40℃

[イオン化] SCAN POSITIVEモード SIMイオン 475

[流速] 0.3ml/分

[注入量] 5 µl

[電圧] 190V

5. 検査結果

試料中(0.2g)の含量mg= 30.4mg

1カプセル(0.4mg) 中シルデナフィル60.8mg含有。

6. まとめ及び考察

(独)国立健康・栄養研究所によると、シルデナフィルは適応として勃起不全として服用されており、副作用にほてり、頭痛、嘔吐、腹痛、視覚異常、発疹等がある。禁忌としては心血管系障害、血管拡張剤使用中低血圧、脳梗塞、脳出血等があり用法用量は通常成人1日1回25mg～50mgまでとなっている。

今回検査した「蚊力神」1カプセル中の含有量である60.8mgはそれを上回る検出となった。用いた機器については、測定液が高濃度のため、UV波長で検出する検出器を用い、確認試験のためには質量検出器を用いた。シルデナフィルは類似体が幾つか確認されており、健康被害報告のあるホモシルデナフィル⁶⁾は健康食品から無承認無許可医薬品として確認されている。

シルデナフィルの作用メカニズムは⁷⁾、生体内でサイクリックGMPの分解を行っている5型ホスホジエステラーゼ(PDE-5)の酵素活性を阻害する。これが陰茎周辺部のNO作動性神経に作用して血管を拡張させ、血流量が増えることによって機能すると考えられている。ただし、この作用メカニズムは心臓病の治療に用いるニトログリセリン等の硝酸塩系薬剤と同様のものであるため、副作用として血圧の急激かつ大幅な低下や、心臓への酸素供給に支障をきたす狭心症などが現れることがある。特に同薬服用時に狭心症発作に見舞われ、救急病院に搬送された際、服用者が同薬使用を告げずに硝酸塩系薬剤を投与され、症状が悪化・最悪の場合には死亡するケースも見られる。強壮健康食品等の中には、医薬品として使用されている成分及び無承認無許可医薬品を混入した製品が、インターネット上で取引され、保健衛生上の危害を生じさせる恐れがあり、厚生労働省のホームページにある健

康被害情報・無承認無許可医薬品情報には最新の情報が掲載されている。

(<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/index.html>)

<謝辞>

試験を行うにあたり、分析方法を提供していただいた国立医薬品食品衛生研究所生薬部の鎌倉浩之氏に深謝いたします。

IV 参考文献

- 1) 沖縄県福祉保健部薬務衛生課(2005) ダイエット用食品「天天素」によると疑われる健康被害の発生について。プレス発表資料。
- 2) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策(2005.5.24)。マジンドール等を含有する無承認無許可医薬品によると疑われる健康被害について。報道発表資料。
- 3) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課(2005.5.27)。ダイエット用食品「天天素(天天素清脂こう囊)」(マジンドール等を含有する無承認無許可医薬品)によると疑われる健康被害について。健康被害情報・無承認無許可医薬品情報。
- 4) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、ホモシルデナフィルの分析方法について。平成15年12月26日、薬食監麻発1226003号。
- 5) 最初和宏・花尻瑠璃・河村麻衣子・合田幸広(2004)平成15年度無承認無許可医薬品買い上げ調査について—強壮用食品—, 全国衛生化学技術協議会, 第41回, p170-171。
- 6) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課(2006.8.9)。医薬品成分(シルデナフィル及び類似成分)が検出されたいわゆる健康食品について。報道発表資料。
- 7) 「クエン酸シルデナフィル」フリー百科事典ウィキペディア(Wikipedia)2006年7月30日(日)(<http://ja.wikipedia.org/>)