

「ホスピタルダイエット」と称する製品の分析結果について

山崎翠、高橋和長、印南佳織、松尾千鶴子、吉田智也、松田卓也¹⁾、浜名正徳²⁾

Midori YAMAZAKI, Kazunaga TAKAHASHI, Kaori INNAMI, Chizuko MATSUO, Tomoya YOSHIDA,
Takuya MATSUDA¹⁾²⁾ and Masanori HAMANA²⁾

Analysis of Drugs for Weight Loss, So-Called “Hospital Diet”

要旨

「ホスピタルダイエット」などと称される製品は、これまでに複数の自治体から死亡事例を含む健康被害の報告がある。本県でも個人輸入した「ホスピタルダイエット」による健康被害が疑われる事例が発生し、当該製品を分析したところ、シブトラミン、ピサコジル、ジオクチルスルホサクシネート、フルオキシセチン、クロロフェニラミン、甲状腺ホルモンを検出した。

キーワード:ホスピタルダイエット、体重減少、甲状腺ホルモン

Keywords: weight loss drug “Hospital Diet”, weight loss, thyroid hormone

(平成 29 年 6 月 26 日受付 平成 29 年 7 月 26 日受理)

はじめに

「ホスピタルダイエット」などと称される製品は、これまでに複数の自治体から死亡事例を含む健康被害の報告があり、平成 14 年より厚生労働省及び各自治体が注意喚起を行っている¹⁾。しかし、平成 28 年 1 月には本県で、また、同年 6 月には山梨県で健康被害が疑われる例が報告され¹⁾、依然としてダイエット目的で個人輸入された同製品によると思われる健康被害が発生している。

今回、本県で報告された健康被害が疑われる事例において、個人輸入された「ホスピタルダイエット」と称される 8 製品から、国内未承認の医薬品成分を含め、7 種類の医薬品成分が検出されたので報告する。

実験方法

1. 試料

平成 28 年 1 月に搬入された 8 製品を試料とした。外観及び形状については図-1 に示した。なお、カラー写真は千葉県のホームページ²⁾に掲載されている。

2. 試薬及び標準品

1) 試薬

アセトニトリルは SIGMA-ALDRICH 製の HPLC 用及び LC/MS 用を用いた。リン酸は和光純薬工業製の HPLC 用、ギ酸は和光純薬工業製の LC/MS 用を用いた。タンパク分解酵素液には SIGMA-ALDRICH 製のプロテアーゼ P-5147 及び東京化成工業製 2-メルカプト-1-メチルイミダゾールを用いた。珪藻土は和光純薬工業製のハイフラスーパーセルを用いた。ヘキ



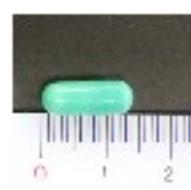
検体 1
緑と白のカプセル



検体 2
薄橙色の錠剤
「CHINTA」の刻印



検体 3
茶と灰色のカプセル



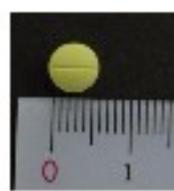
検体 4
緑のカプセル



検体 5
白の錠剤



検体 6
緑と黄色のカプセル



検体 7
黄色の錠剤



検体 8
紫の錠剤

図-1 検体の外観及び形状

1) 現：千葉県長生健康福祉センター

2) 現：千葉県夷隅健康福祉センター

サンスルホン酸ナトリウムは和光純薬工業製のイオンペアクロマトグラフ用を、過塩素酸ナトリウム(無水)は和光純薬工業製の一級を、その他の試薬は和光純薬工業製の特級グレードを用いた。

2) 標準品

シブトラミン塩酸塩及びピサコジルは LKT Laboratories 製を用いた。フルオキセチン塩酸塩及びジオクチルソジウムスルホサクシネートは和光純薬工業製の化学用を用いた。クロルフェニラミンマレイン酸塩は東京化成工業製の特級を用いた。3,3',5-TRIIODO-L-THYRONINE 及び L-THYROXINE FREE ACID は ICN Pharmaceuticals 製を用いた。日本薬局方乾燥甲状腺は帝国臓器製薬製を用いた。

3. 試験溶液の調製

試料がカプセルの場合は内容物を取り、錠剤の場合は乳鉢で粉末化した後、約 100 mg を精密に量り取り、70%メタノール 10 mL を加え 15 分間超音波抽出し、試験溶液とした。

4. UPLC-PDA によるスクリーニング分析

装置：Waters 製 ACQUITY UPLC、カラム：ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1 mm i.d.×50 mm、1.7 μm)、移動相 A：0.1%リン酸水溶液、移動相 B：0.1%リン酸含有アセトニトリル、グラジエント条件：0.0-2.0 分 (A : B = 98 : 2) → 8.0-10.0 分 (A : B = 20 : 80)、流速：0.6 mL/分、カラム温度：40°C、注入量：1 μL、測定波長：190-400 nm

5. UHPLC-Q-OrbitrapMS による確認分析

装置：ThermoFisherScientific 製 Ultimate 3000 RSLC system 及び ThermoFisherScientific 製 Q-Exactive

1) UHPLC 条件

カラム：CORTECS UPLC C18 (2.1 mm i.d. × 100 mm、1.6 μm)、移動相 A 液：0.1% ギ酸水溶液、移動相 B 液：0.1%ギ酸含有アセトニトリル、グラジエント条件：0.0 分 (A : B = 90 : 10) → 1.0 分 (A : B = 90 : 10) → 21.0 分 (A : B = 10 : 90)、流速：0.5 mL/分、カラム温度：40°C、注入量：1 μL

2) MS/MS 条件

データ取得法：Full MS/data-dependent acquisition モード、イオン化モード：加熱エレクトロスプレーイオン化法ポジティブモード及びネガティブモード、スプレー電圧：3.00 kV (ポジティブモード) 及び -2.50 kV (ネガティブモード)、キャピラリー温度：380°C、ガスヒーター温度：350°C、Stepped normalized collision energy：10, 30 及び 60、分解能：70000 (Full MS モード) ; 17500 (data-dependent acquisition モード)

6. 甲状腺の分析

1) チオグロブリン結合型トリヨードチロニン (T3) 及びチロキシン (T4) の定性及び定量分析

宮本らの報告³⁾を参考に、図-2 のとおりタンパク分解酵素を用いて試料から調製した溶出液を甲状腺ホルモン検査用の試験溶液とし、UHPLC-Q- OrbitrapMS により分析を行った。

装置：ThermoFisherScientific 製 Ultimate 3000 RSLC system 及び ThermoFisherScientific 製 Q-Exactive

(1)UHPLC 条件

ガードカラム：VanGuard Pre-Column ACQUITY UPLC BEH (2.1 mm i.d. × 5 mm 1.7 μm)、カラム：ACQUITY UPLC BEH C18 (1.0 mm i.d. × 50 mm 1.7 μm)、移動相 A 液：0.1% ギ酸水溶液、移動相 B 液：0.1%ギ酸含有アセトニトリル、アイソクラティック条件：0-15 分 (A : B = 77 : 23)、流速：0.25 mL/分、カラム 温度：40°C、注入量：1 μL

(2)MS/MS 条件

データ取得法：Parallel reaction monitoring モード、イオン化モード：加熱エレクトロスプレーイオン化法ポジティブモード及びネガティブモード、スプレー電圧：3.00 kV (ポジティブモード) 及び -2.50 kV (ネガティブモード)、キャピラリー温度：350°C、ガスヒーター温度：300°C、Target Precursor ion : m/z 651.80 (ポジティブモード、T3 用) ; m/z 777.69 (ポジティブモード、T4 用) ; m/z 649.78 (ネガティブモード、T3 用) ; m/z 775.68 (ネガティブモード、T4 用)、Normalized collision energy : 15、分解能 : 17500

2) 甲状腺末の観察

坂本らの報告⁴⁾を参考に、T3 及び T4 を検出した試料についてパラフィン包埋切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、光学顕微鏡で甲状腺末を観察した。

7. 検出成分の定量分析 (甲状腺を除く)

装置：Waters 製 ACQUITY UPLC、カラム：ACQUITY UPLC BEH C18 (1.0 mm i.d.×50 mm、1.7 μm)、流速：0.2 mL/分、カラム温度：40°C、注入量：2 μL

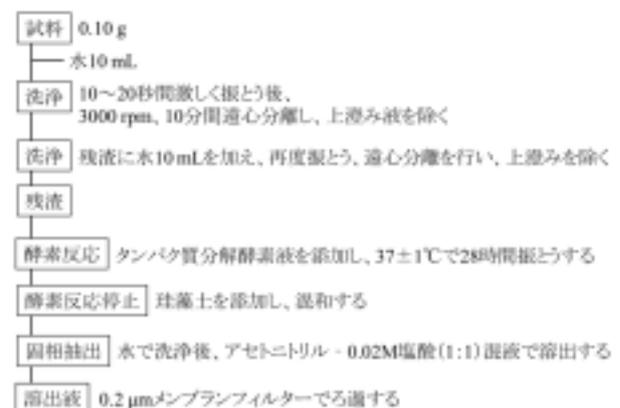


図-2 甲状腺ホルモン検査用試験溶液調製方法

1) シブトラミン、ピサコジル、フルオキセチン、クロルフェニラミン
 移動相 A : 5 mM ヘキサンスルホン酸ナトリウム含有アセトニトリル/水/リン酸 (100 : 900 : 1)、移動相 B : 5 mM ヘキサンスルホン酸ナトリウム含有アセトニトリル/水/リン酸 (900 : 100 : 1)、アイソクラティック条件 : (A : B = 80 : 20) ; シブトラミン・フルオキセチン, (A : B = 95 : 5) ; ピサコジル, (A : B = 98 : 2) ; クロルフェニラミン、測定波長 : シブトラミン ; 223 nm, ピサコジル ; 263 nm, フルオキセチン ; 227 nm, クロルフェニラミン ; 264 nm
 2) ジオクチルスルホサクシネート

移動相 A 液 : 2 mM 過塩素酸ナトリウム溶液、移動相 B 液 : アセトニトリル、アイソクラティック条件 : (A : B = 60 : 40)、測定波長 : 210 nm

結果及び考察

検出した成分は表に示したとおりであった。これらの成分のうち、中枢性食欲抑制作用を有するシブトラミン及び抗うつ薬であるフルオキセチンは国内未承認の医薬品である⁵⁾。ピサコジル及びジオクチルスルホサクシネートは瀉下薬^{6),7)}、クロルフェニラミンは抗アレルギー薬⁶⁾として国内でも販売されている。甲状腺ホルモンは甲状腺機能低下症等に用いる処方箋医薬品^{8),9)}であり、甲状腺末も同様に甲状腺機能低下症等に用いられた医薬品であったが、

現在は販売中止となっている¹⁰⁾。

UPLC-PDAによるスクリーニング分析を行ったところ、検体2は保持時間4.79分(図-3ピーク1)にピサコジルを検出した。次にUHPLC-Q-OrbitrapMSによる確認分析をしたところ、ポジティブモードではピサコジル及び感度が低いもののジオクチルスルホサクシネートを検出した(図-3ピーク3、4)。一方、ネガティブモードではジオクチルスルホサクシネートのピークは容易に確認できた(図-3ピーク5)。このため、スクリーニング結果を再度解析したところ、保持時間6.46分にジオクチルスルホサクシネートのピーク(図-3ピーク2)を確認した。ジオクチルスルホサクシネートの含有量はピサコジルの約3倍であったが、吸光度はピサコジルと比べて低く、ピークはテーリングしていた。このようにジオクチルスルホサクシネートは、PDAのみの分析では感度が低いため不検出となる可能性があり、質量分析計を併用して確認する必要があると考えられる。

検体5はUPLC-PDA及びUHPLC-Q-OrbitrapMSによる分析では医薬品成分は不検出であったが、チオグロブリン結合型T3及びT4の分析でT3及びT4を検出し、顕微鏡により甲状腺に特有とされる胞上皮細胞が観察された(図-4(A))。これらのことから、甲状腺末が含まれていると確定した。

表 検体及び検出した成分の一覧

検体	外観・形状	検出成分	含有量*	備考
1	緑と白のカプセル	シブトラミン	3.0 mg/カプセル	
2	薄橙色の錠剤 「CHINTA」の刻印	ピサコジル	6.0 mg/錠	
		ジオクチルスルホサクシネート	16 mg/錠	
3	茶と灰色のカプセル	シブトラミン	3.2 µg/カプセル	
		フルオキセチン	0.92 µg/カプセル	
4	緑のカプセル	フルオキセチン	0.11 mg/カプセル	
5	白の錠剤	トリヨードチロニン(T3)	11 µg/錠	甲状腺末 検出
		チロキシン(T4)	37 µg/錠	
6	緑と黄色のカプセル	フルオキセチン	19 mg/カプセル	
7	黄色の錠剤	クロルフェニラミン	3.6 mg/錠	
8	紫の錠剤	トリヨードチロニン(T3)	0.40 µg/錠	甲状腺末 不検出
		チロキシン(T4)	0.11 mg/錠	

*含有量は、有効数字2桁で表示した。

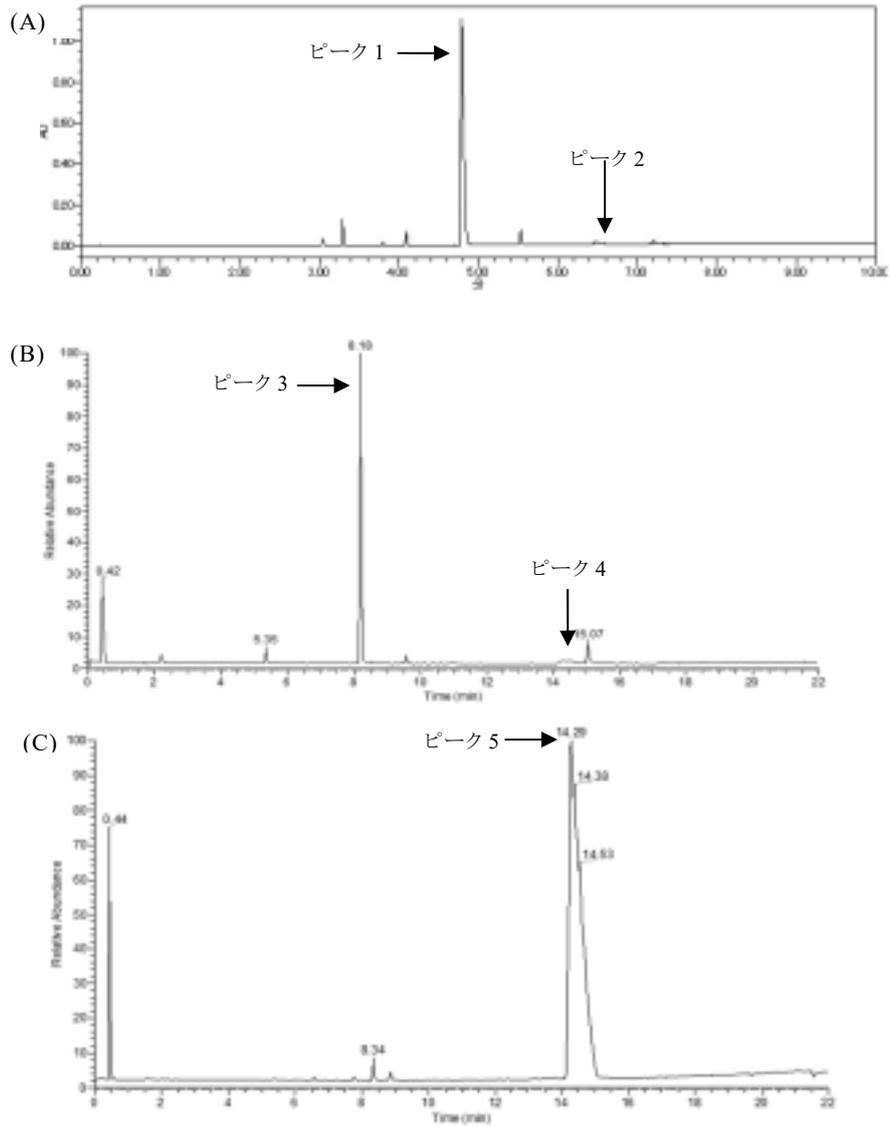


図-3 検体 2 の分析結果

(A)UPLC-PDA クロマトグラム

ピーク 1 : ビサコジル、ピーク 2 ; ジオクチルスルホサクシネート

(B) UHPLC-Q-OrbitrapMS TIC クロマトグラム (ポジティブモード)

ピーク 3 : ビサコジル、ピーク 4 : ジオクチルスルホサクシネート

(C) UHPLC-Q-OrbitrapMS TIC クロマトグラム (ネガティブモード)

ピーク 5 : ジオクチルスルホサクシネート

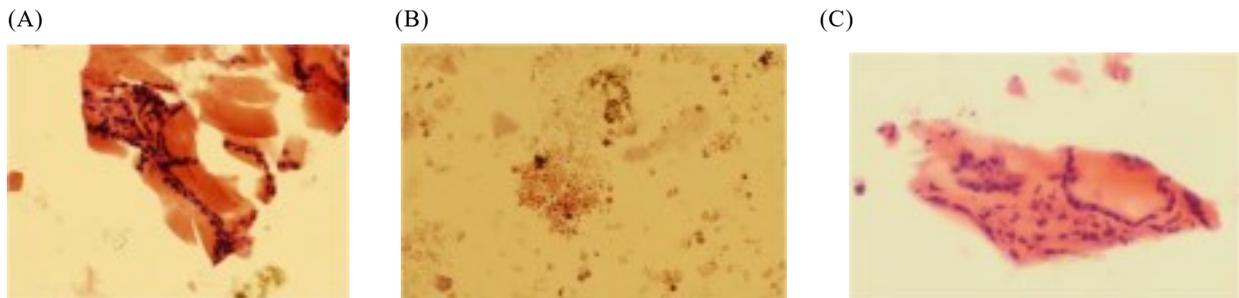


図-4 甲状腺末の顕微鏡像 (ヘマトキシリン・エオジン染色)

(A)検体 5、(B) 検体 8、(C)局方甲状腺 (倍率×400)

実験方法 4. から 6. のいずれかの分析で T3 及び T4 が検出された検体 5 及び検体 8 について、試料 1 g あたりのチオグロブリン結合型 T3 及び T4 の含有量を日本薬局方乾燥甲状腺（局方甲状腺）と比較したところ、局方甲状腺及び検体 5 の T4 は T3 より 3~5 倍程度高かったが、検体 8 の T4 は T3 の 280 倍であった。また、他の報告¹¹⁾においても局方甲状腺の T4 は T3 の 3 倍程度であった。局方甲状腺や検体 5 と比べると、検体 8 では T3 に対する T4 の濃度が非常に高かったことから、検体 8 から検出した T4 は甲状腺に含まれるチオグロブリン結合型ではなく、遊離型 T4 である可能性が考えられた。

検体に遊離型 T4 が含有されている場合、実験方法 6. 1) に示した試験溶液調製方法では、検体を水で洗浄した際に遊離型 T4 が溶出する可能性があるため、洗浄液について T3 及び T4 の分析を行った。検体 8 の洗浄液からは T4 が高濃度に検出され、T3 は微量に検出された。一方、検体 5 の洗浄液からは T3 及び T4 は検出されなかった。加えて、検体 8 から作成した切片を顕微鏡で観察したところ、ろ胞上皮細胞は確認できなかった（図-4(B)）。

これらのことから、検体 8 に添加されているのは甲状腺末ではなく、T4 そのものであると考えられる。また、微量に含まれていた T3 は T4 合成時の不純物である可能性がある。なお、検体 8 の T3 及び T4 の定量試験については、実験方法 6. 1) ではなく、実験方法 3. に示した方法により調製した試験溶液を用いた。

甲状腺機能低下症等への T4 の適応は、ナトリウム塩として 1 日 1 回 0.025~0.4 mg を経口投与することであり、一般的には初期投与量 0.025~0.1 mg である⁵⁾。初期投与量を T4 に換算すると 1 回 0.024~0.097 mg となる。検体 8 の T4 含有量は 0.11 mg/錠であるため、1 錠の服用で初期投与量の約 1~4.5 倍の T4 を摂取することになり、過剰摂取による甲状腺機能亢進症等を発症する可能性がある。

まとめ

今回、検査を行った全ての検体から医薬品成分を検出したが、検出した成分及びその含有量は検体によって異なっていた。なかには流通している医薬品とほぼ同量の医薬品成分を含有する検体があった。

ホスピタルダイエットと称される製品からは様々な医薬品成分が検出されるが、微量な成分や検出が難しい成分が含有されていることもあるため、正確な検査結果をだすためには注意深い検査が必要である。

文献

1) 「ホスピタルダイエット」などと称されるタイ製の向精神薬等を含む無承認無許可医薬品による健康被害事例について、厚生労働省医薬・生活衛生局監

視指導・麻薬対策課(URL : <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/jirei/030902-1.html>)

2) 個人輸入した無承認無許可医薬品による健康被害（疑い）の発生について（平成 28 年 2 月 18 日）、千葉県業務課監視指導班(URL : <https://www.pref.chiba.lg.jp/yakumu/press/2015/20160218iyakuhin.html>)

3) 宮本文夫、石井俊靖、長谷川貴志、矢崎廣久：HPLC による健康食品中の乾燥甲状腺由来の甲状腺ホルモン定量のための前処理方法の改良、医薬品研究 36, 377-387(2005)

4) 坂本義光、湯澤勝広、小縣昭夫、上村尚：健康食品中に混入された甲状腺組織末の光学顕微鏡による観察、東京都健康安全研究センター年報 54, 78-80(2003)

5) 「健康食品」の安全性・有効性情報、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究所(URL : <https://hfnet.nih.go.jp/>)

6) 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、17292, 4078, 5949 (2016)

7) 株式会社じほう：日本医薬品集医療薬 2012 年版、1147(2011)

8) 日本薬局方リオチロニンナトリウム錠添付文書、あすか製薬株式会社(2015 年 1 月改定第 9 版)

9) 日本薬局方レボチロキシンナトリウム錠添付文書、あすか製薬株式会社(2015 年 4 月改定第 12 版)

10) チラーゲン末販売中止及び薬価基準経過措置のご案内、あすか製薬株式会社医療用医薬品情報サイト(URL : http://www.aska-pharma.co.jp/iryoiyaku/upload/save_file/info_stop_thyradin_pow_201504_2.pdf)

11) 小坂妙子、浜田洋彦：LC/MS による健康食品中の甲状腺ホルモンの分析、食品衛生学雑誌 Vol.43, 225-229(2002)