

「MD クリニックダイエット」と称される痩身効果標榜製品に 含有される医薬品成分の分析

千葉雄介 濱田佳子 宮澤法政 高橋邦彦 高野真理子

Analysis of Pharmaceutical Ingredients in “MD clinic Diet” Medications for Weight Loss

Yusuke Chiba, Yoshiko Hamada, Norimasa Miyazawa, Kunihiko Takahashi and Mariko Takano

はじめに

近年、「ホスピタルダイエット」などと称されるタイ製の痩身効果標榜製品が原因と疑われる健康被害事例が多発し、死亡例も発生している¹⁾。埼玉県でも「MD クリニックダイエット」と称される製品が原因と疑われる健康被害が発生し、当所において成分検査を行った結果、当該製品から無承認無許可医薬品を含む数種の医薬品成分が検出され、県民に注意喚起を行っている。

「MD クリニックダイエット」製品は個人輸入代行業者を通じて購入が可能な医薬品であるが、インターネット上で年齢、身長、体重などを入力するだけで簡易に入手できる。そのため、健康被害の報告があったものの他にも、医薬品であることを認識せず安易に利用している消費者が多数存在すると考えられる。

「MD クリニックダイエット」は複数の個人輸入代行業者から入手可能であり、どの業者でもレベル2～16の15製品を取り扱っている。レベルが高いほど効果が大きいとされている、今回購入した業者では、購入の際には身長・体重・性別を入力すると適正とされるレベルが表示され、それを参考に購入する仕組みになっていた。

そこで、健康被害を未然に防ぐために、「MD クリニックダイエット」製品を購入・分析し、各製品中に含有される成分及びその量を明らかにしたので報告する。

分析方法

1 標準品及び試薬

標準品：塩酸シブトラミン一水和物 (Tocris Bioscience)、塩酸フルオキシセチン (シグマ)、フロセミド (日本薬局方標準品)、プロプラノロール (和光純薬)、マレイン酸クロロフェニラミン (日本薬局方標準品)、ピサコジル (日本薬局方標準品)、ジオクチルスルフォサクシネート (シグマ)、アスコルビン酸 (日本薬局方標準品)、ヒドロクロロチアジド (日本薬局方標準品)、トリヨードチロニン (T3:FLUKA)、L-チロキシナトリウム (T4:東京化成) を用いた。試薬：タンパク質分解酵素は Calbiochem 社の PRONAS® Protease,

Sterptomyces griseus を用いた。ギ酸、ギ酸アンモニウムは LC-MS 用又は試薬特級、アセトニトリル及び水は液体クロマトグラフィー用を使用した。緩衝液は塩化ナトリウム 642mg、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン 484mg、メチマゾール 582mg を水に溶かして 100mL にした後、6N 塩酸を加えて pH8.4±0.05 としたものを、酵素不活性化液は 1%リン酸含有アセトニトリルを用いた。

2 試料

同一の個人輸入代行業者から入手した「MD クリニックダイエット」12製品 (体験版及びレベル 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 15, 16) (体験版は検体として搬入された製品) を用いた。以下、製剤とは個々の錠剤もしくはカプセル剤を示し、製品とは各レベルの製剤全体の総称を表す。

3 標準溶液の調製

各標準品 25mg をメタノール (ピサコジルのみ 0.1%酢酸メタノール溶液) 25mL で溶解したものを標準原液とした。分析時には標準原液を移動相で適宜希釈したものを標準用液として用いた。

4 試料溶液の調製

各製剤 (錠剤は 1 錠、カプセルは 1 カプセルから取り出した内容物) にアセトニトリル/1%ギ酸水溶液 (4:1) を加え 10mL とし、振とう後、30 分間超音波処理により分散させた後、遠心分離 (10,000rpm, 5 分間) し、その上清を採り、試料原液とした。試料原液をアセトニトリル/1%ギ酸水溶液 (4:1) で適宜希釈して試料溶液とした。定性分析には UPLC/MS/MS を、定量分析には HPLC/PDA を用いた。

5 甲状腺ホルモンの分析

粉砕した試料に protease 30mg, 緩衝液 5mL を加えて 37°C で 24 時間振とうした。振とう後、酵素不活性化液を 5mL 加えてよく振り混ぜ、遠心分離 (10,000rpm, 5 分間) し、上清を試料溶液として UPLC/MS/MS により分析した。なお、protease 処理によりサイログロブリン型 T3 及びサイログロブリン型 T4 が検出されたものについて甲状腺末を含有していると判断し、鏡検による組織観察は行っていない。

6 UPLC/MS/MS の測定条件

UPLC/MS/MS 装置: Acquity Ultra Performance LC-TQ
Detector (Waters 社製)

カラム: Acquity UPLC カラム BEH C18
(2.1mmI.D.×100mm, 1.7µm)

移動相: A液 0.05%ギ酸含有 5mM ギ酸アンモニウム溶液

B液 0.05%ギ酸含有アセトニトリル
グラジエント条件

B液: 10% (0.5min) →90% (6min→8min (2min hold))
→10% (9min)

流量: 0.4mL/min カラム温度: 40°C

イオン化法: エレクトロスプレー法 (ESI)

検出方法: SCAN 分析及び MRM 分析

(表1に各成分のMRM分析条件を記載)

7 HPLC/PDA の測定条件

HPLC/PDA 装置: Waters 600-2996 system

流量: 1mL/min カラム温度: 40°C

・シブトラミン, フルオキセチン, フロセミド, プロ
プラノロール, クロルフェニラミン, ヒドロクロチアジド

カラム: TSK-GEL ODS-120T (4.6mmI.D.×250mm, 5µm)
移動相: アセトニトリル/水/リン酸を A液は 100:

900:1, B液は 900:100:1の比率となるように調
製し, 分析成分に合わせて混合した後に 5mM となる
ようにヘキサンスルホン酸ナトリウムを溶解した.

シブトラミン, フルオキセチン, フロセミド, プロ
プラノロールは A液/B液 (50:50)

クロルフェニラミンは A液/B液 (70:30)

ヒドロクロチアジドは A液/B液 (85:15)

検出波長: 220nm (シブトラミン), 270nm (ヒドロ
クロチアジド), 250nm (その他)

・ビスコジル, ジオクチルスルフォサクシネート

カラム: COSMOSIL 5C₁₈-AR-II (4.6mmI.D.×150mm, 5µm)

移動相: 0.2M 過塩素酸ナトリウム/アセトニトリル
(1:1)

検出波長: 250nm (ビスコジル),

210nm (ジオクチルスルフォサクシネート)

・アスコルビン酸

カラム: COSMOSIL HILIC (4.6mmI.D.×150mm, 5µm)

移動相: アセトニトリル/10mM 酢酸アンモニウム
(5:5)

検出波長: 266nm

結果

各製剤に含有されていた医薬品成分及びその量を表2に
示した. また, 各製品の医薬品成分の1日分処方量を表3
に示した.

全ての製品からシブトラミン, 甲状腺末, クロルフェニ
ラミン, ビスコジル, ジオクチルスルフォサクシネートが
検出された. また, 一部の製品からはプロプラノロール,
フロセミド, ヒドロクロチアジド, フルオキセチン, ア
スコルビン酸も合わせて検出された.

各製品とも昼食前, 夕食前, 就寝時に2~4製剤を服用と
して処方されていた. 服用時毎の医薬品成分の構成は以下
のとおりであった.

昼食前

- ・シブトラミン (食欲抑制作用)
- ・プロプラノロール (体験版及びレベル2~3) (降圧剤)
- ・ヒドロクロチアジド (レベル4), フロセミド (レ
ベル5以上) (利尿剤)
- ・甲状腺末 (レベル8~13) (甲状腺機能低下治療薬)

夕食前

- ・フルオキセチン (レベル2) (抗うつ作用)
- ・シブトラミン (体験版及びレベル3以上) (食欲抑制
作用)
- ・甲状腺末

就寝時

- ・クロルフェニラミン (抗ヒスタミン剤)
- ・ビスコジル及びジオクチルスルフォサクシネート (瀉
下剤)

表1 各成分のMRM分析条件

成分	極性	Parent ion (m/z)	Daughter ion (m/z)	Cone (V)	Coll Energy (eV)	R.T** (min)
Hydrochlorothiazide	Negative	295.97	268.91	36	16	1.81
Chlorpheniramine	Positive	275.17	167.05	28	42	3.10
Propranolol	Positive	260.16	116.04	36	18	3.22
T3	Negative	649.79	632.78	45	21	3.33
Furosemide	Negative	328.97	205.02	30	18	3.37
T4	Negative	775.73	758.68	45	23	3.66
Fluoxetine	Positive	310.10	148.12	18	8	3.99
Sibtramine	Positive	280.31	124.99	27	26	4.16
Bisacodyl	Positive	362.10	184.09	42	24	4.52
DSS*	Negative	421.29	80.90	46	26	5.72

*DSS:Diocylsulfosuccinate, **R.T:Retentio Time

- ・アスコルビン酸 (レベル4)
- ・フルオキセチン (レベル5~12)

検出された医薬品成分のうち、シブトラミン及びフルオキセチンは日本で無承認無許可の医薬品成分である。その他は日本で承認・許可されている医薬品成分であるが、副作用や常用薬との相互作用による健康被害の恐れがあるため安易に服用すべきものではない。

シブトラミン以外の成分は、レベルによって剤形が異なっているものもあるがほぼ同程度の含有量であった。一方、シブトラミンは製剤毎に成分量が異なり、また、全てカプセルであったが、カプセル基剤の色が同じでも成分量が異なっているものもあり、製造元のタイにおいても正規な医薬品でない可能性が考えられた。

各製品の医薬品成分の1日摂取量を比較すると(表3)、シブトラミンは製品によって含有量が異なっており、レベルが高い方が多くなっている。レベル4と8以上では標準的な用量(5~15mg、1日1回服用)を超えており、特にレベル16は53mgと3倍以上であった。シブトラミン以外の成分は、各レベルとも製品中に含まれている成分量はほぼ同程度であった。

考察

「MDクリニックダイエット」と称されるタイ製の痩身効果標榜製品による健康被害事例は厚生労働省のホームページ¹⁾や文献^{2, 3)}などにより報告されている。これら「MDクリニックダイエット」製品として報告されている事例の中には、今回、我々が購入・分析した製剤とは異なる形状のものが多く存在していることから、個人輸入代行業者によって取り扱っている製品が異なる可能性がある。今回の結果をこれまでの報告事例と比較すると、概ね同様の成分が検出されていた。しかし、報告事例の中にはシブトラミンと共にフルオキセチンが検出された製剤もあり、形状だけではなく成分も異なっている可能性がある。また、今回、レベル8~16に含まれる「DUROMINE 30」と印字されたカプセルからはシブトラミンが検出されたが、平成15年の兵庫県、平成17年の神奈川県の実例ではフェンテルミンが検出されている。「DUROMINE 30」をインターネットで検索すると、同様の形状でフェンテルミン含有医薬品として販売されていたが、今回の検査ではシブトラミンが検出されたことから、カプセル剤に同じ文字が印字されていたとしても含有成分が同じとは限らない結果となった。

シブトラミンが検出された製剤の中には、シブトラミンの検出量に大きなバラツキが認められるものがあつた。同一製品中のシブトラミン製剤の複数個を個別に測定したところ、2倍以上の差があるものも見受けられた。バラツキが大きい製品の中には、内容物の質量には大きな差がないものもあれば、内容量自体に大きなバラツキが認められる

ものもあつた。このことから、製造段階でカプセルへの充填量が同一ではない、成分と賦形剤の混合が均一でないなどの原因が考えられ、不適切な製品であると言える

シブトラミンが検出された製品のうち、レベル4及び8以上の1日摂取量は常用量を超えて配合されていた。また、その他の成分については常用量を超えていないとはいえ、個人の判断で服用する医薬品ではなく、連用により体に悪影響を及ぼす可能性は十分にあると考えられる。いわゆる健康食品中に違法に含まれるシブトラミンや甲状腺末などの服用による重大な健康被害事例は数多く存在しており、安易な服用は避けるべきである。

今回、「MDクリニックダイエット」のほぼすべての製品中の医薬品成分及びその量を明らかにした。「ホスピタルダイエット」が原因と疑われる健康被害事例は多数報告されているが、個別の製品の分析結果のみが報告されている。今回の結果により各製品中の医薬品成分の構成が明らかになったことで、同様の健康被害が発生した場合、レベルなどの情報が事前に入手できれば、より迅速な対応が可能となる。

同様の製品として「ヤンヒーホスピタル」や「ニューホスピ」などがある。これらの製品は「MDクリニックダイエット」とは形状が大きく異なっており、また、今回の分析結果では検出されていない成分も報告されている。今後もこれらの製品も含めて分析を継続していくとともに、行政と協力し健康被害を未然に防ぐ啓発に活用していく予定である。

文献

- 1) 厚生労働省：「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有する無承認無許可医薬品による健康被害事例について (<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/jirei/030902-1.html>)
- 2) 熊坂謙一，宮澤真紀，松阪綾子，他：いわゆる「ホスピタルダイエット」類似製品におけるGC-MS法及びLC-MS-MS法を用いた含有医薬品成分の分析．*CHROMATOGRAPHY*, 31(2), 77-86, 2010
- 3) 箕輪佳子，岸本清子，坂本美穂，他：痩身効果を目的として個人輸入されたホスピタルダイエット及びMDクリニックダイエットから検出された医薬品成分．*東京都健康安全研究センター研究年報*, 62, 115-120, 2011

表 2-1 各製剤中の医薬品成分及びその量

成分	形状 刻印 成分量	体験版	レベル2	レベル3	レベル4	レベル5	レベル6	レベル8	レベル10	レベル12	レベル13	レベル15	レベル16	
SIB	形状 刻印 成分量	カプセル 緑/白 7.0mg	カプセル 緑/白 2.9mg	カプセル 緑/白 3.0mg	カプセル 濃紺/白 14mg	カプセル 濃紺/白 7.7mg	カプセル 濃紺/白 8.7mg	カプセル 茶/灰色 DUROMINE 30 8.2mg	カプセル 茶/灰色 DUROMINE 30 10mg	カプセル 茶/灰色 DUROMINE 30 8.2mg	カプセル 茶/灰色 DUROMINE 30 7.9mg	カプセル 茶/灰色 DUROMINE 30 9.3mg	カプセル 茶/灰色 DUROMINE 30 9.4mg	
	形状 刻印 成分量											カプセル 緑/白 7.3mg	カプセル 赤/白 16mg	
	形状 刻印 成分量	錠剤(割線) 赤 8.7mg	錠剤(割線) 赤 8.9mg	錠剤(割線) 赤 8.8mg										
	形状 刻印 成分量				錠剤(割線) 水色 ★TO CHEMICALS 45mg									
PRO	形状 刻印 成分量													
HT	形状 刻印 成分量													
	形状 刻印 成分量													
FUR	形状 刻印 成分量													
	形状 刻印 成分量													
甲状腺末	形状 刻印 成分量													
	形状 刻印 成分量													
SIB	形状 刻印 成分量	カプセル 水色/白 5.9mg		カプセル 水色/白 5.4mg	カプセル 緑 2.6mg	カプセル クリーム色 6.1mg	カプセル 灰色/クリーム色 3.7mg	カプセル 赤/白 P30 9.7mg	カプセル 赤/白 16mg	カプセル 赤/白 P30 8.6mg	カプセル 赤/白 16mg	カプセル 赤/白 11mg	カプセル クリーム色 6.5mg	
	形状 刻印 成分量													
FLU	形状 刻印 成分量		カプセル 緑/黄色 20mg											
	形状 刻印 成分量													

昼食前

夕食前

表 2-2 各製剤中の医薬品成分及びその量

成分	形状 刻印 成分量	体験版	レベル2	レベル3	レベル4	レベル5	レベル6	レベル8	レベル10	レベル12	レベル13	レベル15	レベル16
甲状腺末		糖衣錠 桃色 甲狀腺末	糖衣錠 桃色 甲狀腺末	糖衣錠 桃色 甲狀腺末	糖衣錠 桃色 甲狀腺末	糖衣錠 桃色 甲狀腺末	糖衣錠 桃色 甲狀腺末	糖衣錠 桃色 甲狀腺末	糖衣錠 桃色 甲狀腺末	糖衣錠 桃色 甲狀腺末	糖衣錠 桃色 甲狀腺末	糖衣錠 桃色 甲狀腺末	糖衣錠 桃色 甲狀腺末
SIB	形状 刻印 成分量										カプセル 青/白 3.4mg	カプセル 青/白 2.4mg	カプセル 青/白 2.7mg
	形状 刻印 成分量						カプセル 緑/黄色 19mg	カプセル 青/水色 20mg	カプセル 緑/黄色 20mg		カプセル 濃緑/白 2.6mg	カプセル 濃緑/白 2.5mg	カプセル 濃緑/白 2.8mg
FLU	形状 刻印 成分量												
	形状 刻印 成分量												
ASC	形状 刻印 成分量												
	形状 刻印 成分量												
CP	形状 刻印 成分量												
	形状 刻印 成分量												
BIS DSS	形状 刻印 成分量												
	形状 刻印 成分量												

* 成分 SIB: シブトラミン, PRO: プロプラノロール, HT: ヒドロクロルチアジド, FUR: フロセミド, FLU: フルオキサチン, ASC: アスコルビン酸, CP: クロルフェニラミン, BIS: ビサコジル, DSS: ジオウチルステルブオキサクジネート
 * プロテアーゼ処理によりT3及びT4が検出された製剤には甲状腺末が含まれていると判断した

表3 各製品の医薬品成分の1日量

	SIB (mg)	FLU (mg)	PRO (mg)	HT	FUR (mg)	ASC	CP (mg)	BIS (mg)	DSS (mg)	甲状腺末 (錠)
体験版	13	0	8.7	0	0	0	2.7	4.0	14	1
レベル2	2.9	20	8.9	0	0	0	2.6	4.5	16	1
レベル3	8.4	0	8.8	0	0	0	2.6	4.9	16	1
レベル4	17	0	0	45	0	14	2.6	4.3	15	1
レベル5	14	19	0	0	38	0	2.6	4.0	15	1
レベル6	12	19	0	0	32	0	2.8	4.4	16	1
レベル8	18	20	0	0	28	0	2.7	4.6	16	2
レベル10	29	20	0	0	32	0	2.9	4.3	14	2
レベル12	21	20	0	0	39	0	2.7	4.0	16	2
レベル13	40	0	0	0	32	0	3.0	4.4	15	2
レベル15	38	0	0	0	40	0	2.7	4.3	15	1
レベル16	52	0	0	0	35	0	2.8	4.5	16	1
常用量	5-15	10-80	30-120	25-200	40-80	50-2000	4-24	4-45	8-96	-

SIB:シブトラミン、FLU:フルオキセチン、PRO:プロプラニロール、HT:ヒドロクロチアジド、FUR:フロセミド、ASC:アスコルビン酸、CP:クロルフェニラミン、BIS:ピサコジル、DSS:ジオクチルスルフォサキシネート