

平成15年2月12日

厚生労働省 医薬局

監視指導・麻薬対策課

木下(内線 2763)

日下部(内線 2762)

中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）に関する調査結果について

1. 昨年7月に判明したいわゆる中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）による重篤な肝障害については、その原因物質としてN-ニトロソフェンフルラミンが疑われたものの、それを裏付けるだけの科学的根拠がなかったため、厚生労働省においては、国立医薬品食品衛生研究所の協力を得て、次のような事項につき、調査分析を行い、原因の究明に努めてきた。

- ・中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）中の成分の分析
- ・健康被害の発生状況
- ・製品の発売等の状況
- ・N-ニトロソフェンフルラミンの毒性

2. 肝障害の原因として報告された製品は、平成14年12月末現在で117製品に上っているが、健康被害事例の半数以上は、「御芝堂減肥^{おんしどうげんぴ}膠囊^{こうのう}」、「^{せん}紆之素^の素膠囊^の」、「茶素減肥^{ちやそげんぴ}」の3製品（いずれも未承認医薬品）が原因とされており、かつ、死亡等重篤な事例もこれらの製品で報告されていることから、製品については、この3製品に絞って調査を行った。

3. 調査の結果、次のような点から、N-ニトロソフェンフルラミンが肝障害の原因物質であることが明らかとなった。

- ・N-ニトロソフェンフルラミンの肝障害作用が明らかとなったこと
- ・肝障害の原因とされた製品中から、これまでに、検出された成分には、N-ニトロソフェンフルラミンを除き、肝障害作用が知られていないこと
- ・N-ニトロソフェンフルラミンが原因物質であるとすれば、健康被害の発生傾向について説明できること

4. また、御芝堂減肥膠囊、紆之素膠囊、茶素減肥の3製品に関しては、肝障害の発生が2002年(平成14年)8月に概ね終焉していることも明らかとなり、事件発生以来の一連の対策は、効を奏しているものと考えられる。

中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）に関する調査結果

平成 15 年 2 月 12 日
厚生労働省医薬局
監視指導・麻薬対策課

昨年 7 月に判明した中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）による肝障害の問題については、死亡事例や肝移植を必要とした事例など、極めて重篤な事例も含まれており、原因物質の特定が急がれていた。

一方、肝障害の原因として報告された製品は、平成 14 年 12 月末現在で 117 製品に上っているが、肝障害事例（474 例）の半数以上（276 例）は、「御芝堂^{おんしどう}減肥^{げんぴ}^{こうのう}」^{せんのもとこうのう}、「^{ちやそげんぴ}茶素減肥」の 3 製品（いずれも未承認医薬品）が原因とされている。

このような実態を踏まえ、厚生労働省においては、これら主要 3 製品にターゲットを絞り、含有成分や肝障害の発生状況を調査・分析するとともに、原因物質である可能性が高いと考えられた N-ニトロソフェンフルラミンに関し、動物実験を実施した。

以下、これらの調査結果を取りまとめたものであるが、特に注記のない限り、分析・実験は、国立医薬品食品衛生研究所において実施されたものである。

なお、甲状腺障害等、肝障害以外の健康被害も含めると、その原因として報告された製品は、平成 14 年 12 月末現在で 226 製品に上っているが、この場合についても、健康被害事例（865 例）の約半数（425 例）は、「御芝堂減肥^{げんぴ}^{こうのう}」^{せんのもとこうのう}、「^{ちやそげんぴ}茶素減肥」の 3 製品（いずれも未承認医薬品）が原因とされている。

I 成分分析

1. 分析に用いた試料

検出された化学成分の分子構造の決定、成分名の特定を行うためには、十分な量の分析試料が必要であるため、次のような試料を用いた。

- ・御芝堂減肥膠囊：2002年（平成14年）7月12日に公表した本製品に係る肝障害事例（死亡事例1例、入院事例1例）のうち、入院事例で服用されていたものを主な分析試料として用いた（なを、死亡事例で服用されていたものはサンプル量が少なく、十分な分析ができない。）。なお、御芝堂減肥膠囊は、製造日により N-ニトロソフェンフルラミンの含有量の変動が大きく、死亡事例のものと入院事例のものでも含有量に差があるが、これ以外の成分については、成分のプロファイル分析から、両者は、ほぼ同一の成分・組成性であることが確認されている。
- ・紆之素膠囊：2002年7月12日に公表した肝障害事例（1例）で服用されていたものを用いた。
- ・茶素減肥：2002年7月12日に公表した肝障害事例（外来受診事例）で服用されていたものはサンプル量が少ないため、これに代えて都道府県において収去されたものを主な分析試料として用いた。なお、外来受診事例で服用されていたものは、都道府県において収去されたものに比べ、フェノールフタレイン（下剤成分。肝障害作用は知られていない。）1成分が多く検出されている。また、外来受診事例で服用されていたものについては、甲状腺末も含有する可能性が示唆されたものの、量的制約から、最終確認を行うことができなかった。しかし、都道府県において収去されたものでは、甲状腺末の含有が確認されている。これ以外の成分については、成分のプロファイル分析から、両者は、ほぼ同一の成分・組成性であることが確認されている。

2. 3製品についての分析結果

① これまでに検出された成分

- 既に、N-ニトロソフェンフルラミンと極微量のフェンフルラミンが3製品に共通して検出されているが、この他にも、ニコチン酸アミド、リボフラビン、カフェイン、カテキン類（数種）、クロロゲン酸等が共通して検出され、植物由来と思われる微量成分も多種類認められている。また、極微量ではあるが、プラスチック可塑剤であるフタル酸ジヘキシルエステルが3製品に共通して検出された。

(注) ニコチン酸アミド・・・ビタミン (B群) リボフラビン・・・ビタミン (B群)

カフェイン・・・コーヒーや茶に含まれる成分

カテキン類、クロロゲン酸・・・茶に含まれる成分

- なお、紆之素膠囊と茶素減肥については、甲状腺末も検出されているが、御芝堂減肥膠囊の前記サンプルに関しては、甲状腺末は検出されていない。しかし、健康被害の届出の際、都道府県に提供された御芝堂減肥膠囊のサンプルの中には、都道府県の分析により甲状腺末が検出された例もある。
- N-ニトロソフェンフルラミン以外の成分については、生理活性に関する知見が存在するが、肝障害性は知られていない。

② 製品のプロファイル

- これら3製品の液体クロマトグラフィーのパターン（以下「プロファイル」という）には、強い類似性が認められる。（図1、図2）
- 茶素減肥は、御芝堂減肥膠囊及び紆之素膠囊と比較してカテキン類の含量が高く、植物由来と思われる微量成分が多数加わったパターンとなっている。
- なお、紆之素膠囊と茶素減肥については、甲状腺末も検出されているが、甲状腺末は、動物の甲状腺を砕いたものであり、その有効成分であるチロキシンやトリヨードチロニンは、これを酵素分解しないと分離しないため、このプロファイル分析のパターンには出てこない。
- なお、図1、図2の分析に用いた製品の製造年月日は、御芝堂減肥膠囊については2001年11月10日、紆之素膠囊は2001年10月8日、茶素減肥は2002年6月24日である。

③ 御芝堂減肥膠囊と御芝堂清脂素おんしどうせいしその比較

- 御芝堂減肥膠囊の旧製品とされる御芝堂清脂素は、わが国では、2002年7月時点においても健康食品として輸入され流通していた。御芝堂清脂素については、医薬品成分であるフェンフルラミンが2.8%検出されたが、N-ニトロソフェンフルラミンは不検出であり、フェンフルラミンが極微量でN-ニトロソフェンフルラミンが3%程度検出されている上記3製品とは、異なる組成となっている。
- 更に、御芝堂清脂素についてもプロファイル分析を行った結果、そのプロファイルは、御芝堂減肥膠囊とはかなり異なるパターンを示しており、両者は、成分の処方自体がかなり異なるものと考えられる（図1、図2）。

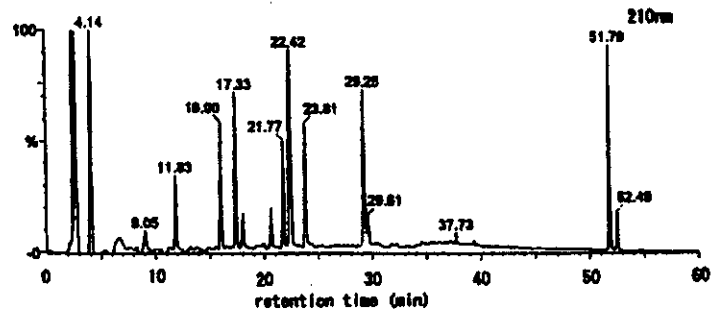
（注）分析で用いた御芝堂清脂素は、国内の販売業者より任意で提供されたものを用いた。

④ 御芝堂減肥膠囊、紆之素膠囊、茶素減肥の関係

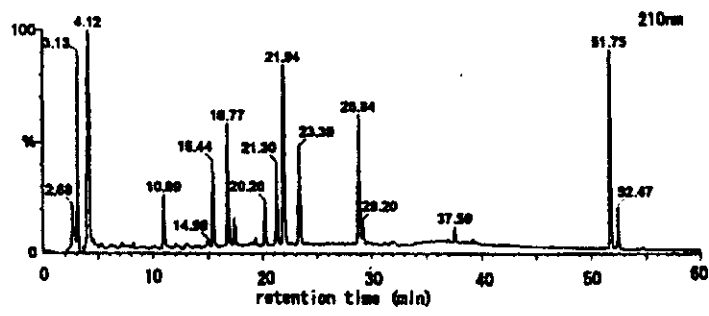
- 御芝堂減肥膠囊とその旧製品である御芝堂清脂素とで、そのプロファイルが大きく異なるように、成分組成を異にする製品間では、そのプロファイルは異なるのが普通である。
- 御芝堂減肥膠囊、紆之素膠囊及び茶素減肥の3製品は、共通の成分が見られるだけでなく、そのプロファイルにも強い類似性が見られる。従って、この3製品については、成分・組成のかなりの部分が一致しているものと考えられる。
- プロファイルの強い類似性は、これら3製品が共通の原料をベースにして製造されたか、あるいは、共通の処方をベースに製造された可能性を示唆するものと考えられる。
- この場合、最も単純な組成は御芝堂減肥膠囊で、これに甲状腺末が加えられたのが紆之素膠囊、更に、植物または植物抽出物（主に茶又は茶の抽出物と考えられる。）をより多く加えたものが、茶素減肥となる。

(図1)

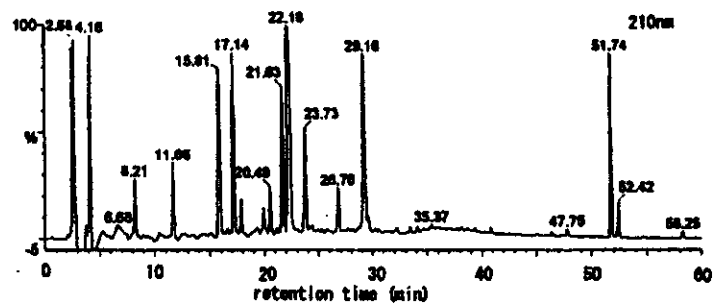
御芝堂減肥胶囊のプロファイル1



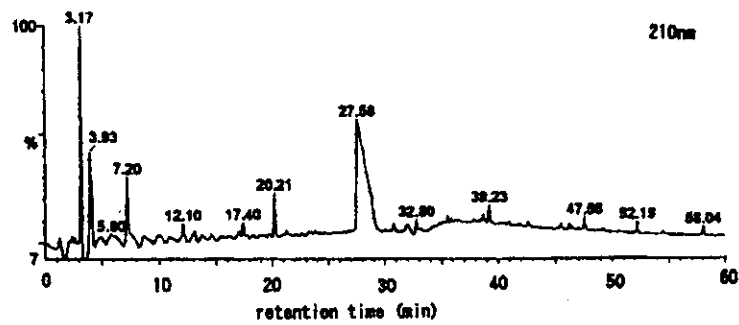
紆之素胶囊のプロファイル1



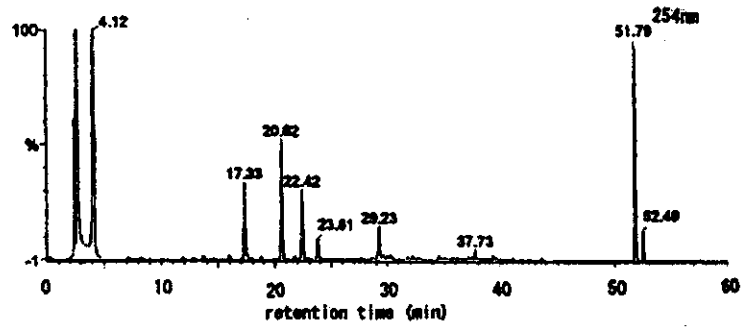
茶素減肥のプロファイル1



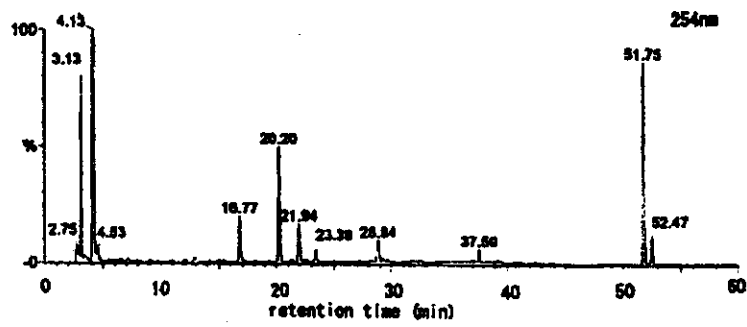
御芝堂清脂素のプロファイル1



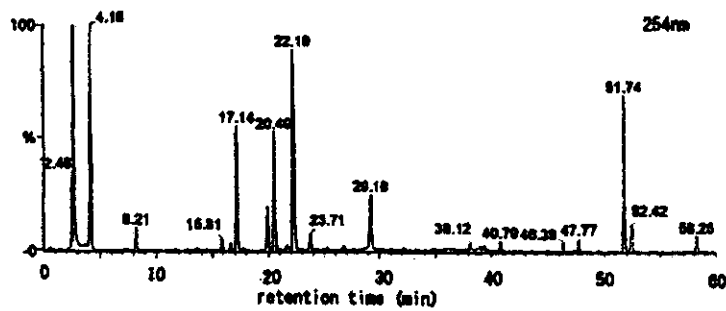
御芝堂減肥胶囊のプロファイル2



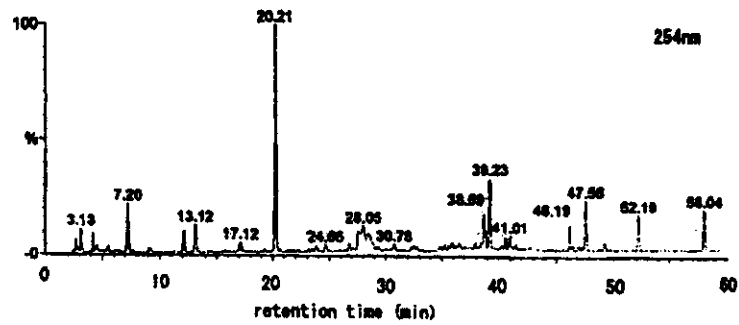
紆之素胶囊のプロファイル2



茶素減肥のプロファイル2



御芝堂清脂素のプロファイル2



3. N-ニトロソフェンフルラミンの含有状況

① 製品の製造年月日

- ・ 紆之素膠囊と茶素減肥については、製品の外箱の外面に製造年月日が記載されている。
- ・ 御芝堂減肥膠囊については、外箱上蓋裏面に例えば「合格 2001/09/28 2003/09/28」のような2つの日付の記載がある。この製品の品質保持期間(保質期)は24月とされていることから、後の日付は品質保持期限を示し、前の日付は製造年月日を示すものと考えられる。このことから、本品については、この外箱上蓋裏面に記載されている「合格」日付のうち前の日付を製造年月日として取り扱った。

② 健康被害事例において服用された製品

2002年7月12日に公表した肝障害事例において、患者が服用していた製品の製造年月日は、次のとおりとなっている(())内は、N-ニトロソフェンフルラミンの含有量)。

- ・ 御芝堂減肥膠囊：死亡事例 製造年月日不明* (約3%)
入院事例 2001年11月10日 (1.4%)・2002年
2月15日 (4.4%)
- ・ 紆之素膠囊：入院事例 2001年10月8日 (約3%)
- ・ 茶素減肥：肝臓移植事例 製造年月日不明 (含有量不明)
外来受診事例 2001年10月28日 (約3%)

* N-ニトロソフェンフルラミンの濃度と患者の服用時期(2002年2月~3月)から2001年11月~2002年2月の間に製造されたものと推定される。

③ 分析用の試料として購入した御芝堂減肥膠囊

分析用の試料として、国立医薬品食品衛生研究所において2002年7月上旬に購入された御芝堂減肥膠囊の製造年月日は、2002年3月3日となっており、当該製品からは、5.2%のN-ニトロソフェンフルラミンが検出された。

④ 国内で健康食品として流通していた茶素減肥

- ・ 茶素減肥に関しては、健康食品として輸入され国内で流通していたものがあり、今回の事件に関連して未承認医薬品として収去されている。収去されたものは、その製造年月日から2001年6月8日～2002年6月24日の間に製造された14のロットに分類される。
- ・ これらを分析した結果、製造年月日が2001年10月28日のもののみ、N-ニトロソフェンフルラミンが検出されなかった。これ以外のものからは、2.3%～3.5%のN-ニトロソフェンフルラミンが検出された。
- ・ なお、3-②に示してあるように、2002年7月12日に公表した肝障害事例（外来受診事例）で服用された茶素減肥は、被害者本人が個人輸入したものであるが、その製造年月日も2001年10月28日となっており、これからは約3%のN-ニトロソフェンフルラミンが検出されている。従って、国内流通品と個人輸入品では、ロット管理が異なっている可能性がある（ただし個人輸入したものと国内流通品は、カプセル、ヒートシール、外箱の外観・表示は同一）。

⑤ 都道府県において分析された製品

都道府県により分析され、製造年月日も判明しているものは、以下のとおりとなっている。

- ・ 御芝堂減肥膠囊：2001年9月28日製造品で1%、2002年2月16日製造品で約5%それぞれ検出
- ・ 紆之素膠囊：2001年10月12日製造品で約3%、2002年3月18日製造品で2%それぞれ検出
- ・ 茶素減肥：2002年2月18日製造品で約2%、2002年5月26日製造品で約2%それぞれ検出

⑥ 過去に収去された紆之素膠囊

2000年（平成12年）12月に公表した健康被害事例（甲状腺機能障害）において服用された紆之素膠囊の製造年月日は、2000年5月28日となっているが、この製品を今回新たに分析した結果、0.1%のN-ニトロソフェンフルラミンが検出された（なお、フェンフルラミンは、0.0006%検出された）。

⑦ まとめ

- 御芝堂減肥膠囊のN-ニトロソフェンフルラミン濃度は、2001年9月～11月製造品の1%台から2002年2月～3月製造品の5%台へと、半年間で約5倍と急上昇している。このように、御芝堂減肥膠囊については、N-ニトロソフェンフルラミンの濃度が2001年秋以降の製造品でも大きく変動している点が他の2製品と異なっており、これが肝障害の発生状況にも影響している可能性がある。
- 紆之素膠囊については、データは少ないが、2001年10月～2002年3月製造品のN-ニトロソフェンフルラミン濃度は2%～3%程度と概ね一定している。一方、2000年5月製造品については、N-ニトロソフェンフルラミンは0.1%しか入っていない。従って、本品については、2000年から2001年秋にかけて製造品中のN-ニトロソフェンフルラミン濃度が大きく上昇し、その後、概ね一定しているもの推定される。
- 茶素減肥については、少なくとも、2001年6月～2002年6月製造品のN-ニトロソフェンフルラミン濃度は紆之素膠囊と同様に2%～3%程度と概ね一定したものとなっている。
- 製造年月日別の各製品中のN-ニトロソフェンフルラミン濃度の推移は、表1のとおりとなっている。
- なお、これらの製品に表示されている服用量は、1日6～12カプセル（Ⅲ-2-②表9参照）となっていることから、N-ニトロソフェンフルラミンの含有濃度が3%の場合は、その1日服用量は45mg～90mgとなり、食欲抑制薬であるフェンフルラミンの1日服用量（通常60mg、最大120mg）に近いものとなっている。

3 製品中の N-ニトロソフェンフルラミンの濃度 (表 1)

製造年月日	含有量 (%)			製造年月日	含有量 (%)		
	御	千	茶		御	千	茶
2000年 5月28日		0.1		2002年 1月28日		2.3	3.4
2001年 6月 8日			3.4	2月15日	4.4		
7月 8日			2.3	2月16日	5		
7月28日			2.8	2月18日			3.1
8月 8日			3.5	3月 3日	5.2		
8月28日			3.4	3月18日		2.0	
9月18日			3.1	4月 1日			3.3
9月28日	1.0			4月26日			3.2
10月 8日		3		5月26日			2.4
10月12日		3		6月 6日			2.4
10月28日			0 (3)	6月24日			2.3
11月10日	1.4						

(注) 1. 御：御芝堂減肥胶囊 千：紆之素胶囊 茶：茶素減肥

2. 茶素減肥の 2001 年 10 月 28 日製造のものについては、県において収去されたものからは、N-ニトロソフェンフルラミンが検出されなかったが、2002 年 7 月 12 日に公表した健康被害事例に係るものからは、同物質が約 3% 検出されている

Ⅱ 健康被害事例の解析

2002年12月末までに都道府県を通じて報告されたダイエット用健康食品による健康被害事例のうち、御芝堂減肥胶囊、紆之素胶囊、茶素減肥の3製品に係る肝障害事例について解析した結果は、以下のとおりとなっている。

この解析の基となったデータは、健康被害届出の際に聞き取られたものであり、厳密にデザインされた疫学調査に比べその精度は低いものであるが、この解析を通じ、今回の事件のおおよその推移を知ることは可能である。

1. 製品別件数

- 2002年12月末までに報告された肝障害事例は、御芝堂減肥胶囊135件、紆之素胶囊120件、茶素減肥21件の合計276件である。
- これは、2002年7月12日以降報告のあった中国製ダイエット用健康食品(未承認医薬品)に係る肝障害事例(117製品474件)の58.2%を占めている。
- 3製品の男女別内訳では、女性が267名とその96.7%を占めている。
- 3製品全体では、入院事例と外来受診事例がほぼ同数となっているが、御芝堂減肥胶囊では、外来受診例の方がやや多く(入院:40.7%、外来:58.5%)、紆之素胶囊(入院:59.2%、外来:39.2%)と茶素減肥(入院:61.9%、外来:38.1%)では、入院事例が多くなっている。

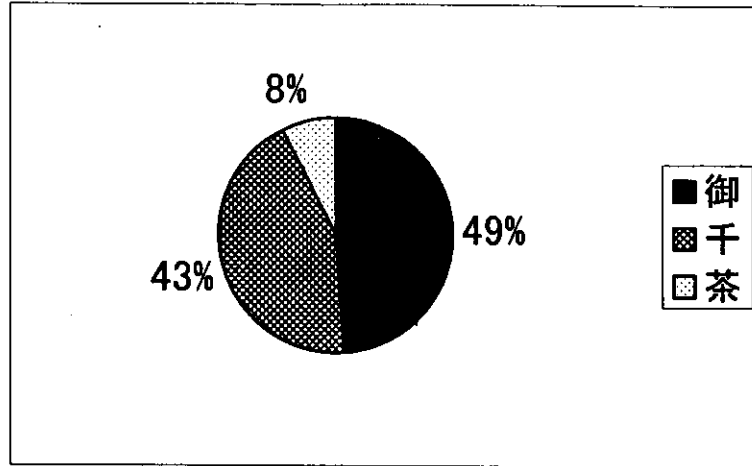
男女別件数 (表2)

製品		件数		製品		件数	
御芝堂減肥胶囊	男	3	135	茶素減肥	男	2	21
	女	132			女	19	
紆之素胶囊	男	4	120	合計	男	9	276
	女	116			女	267	

病状別件数 (表3)

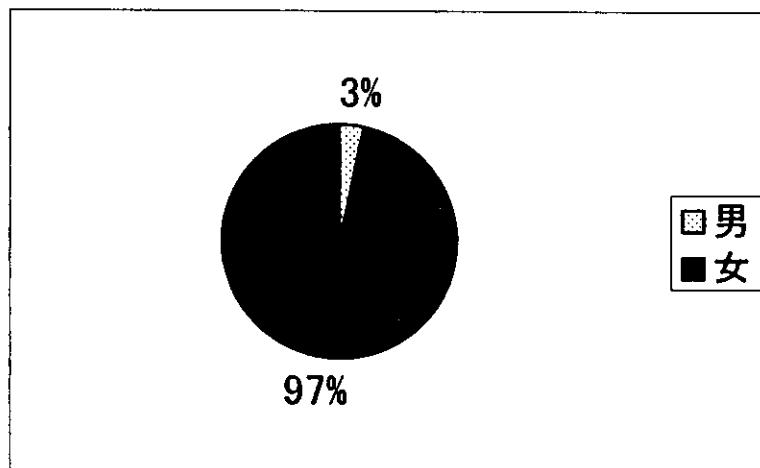
製品		件数		製品		件数	
御芝堂減肥胶囊	入院	55	135	茶素減肥	入院	13	21
	外来	79			外来	8	
	死亡	1			死亡	0	
紆之素胶囊	入院	71	120	合計	入院	139	276
	外来	47			外来	134	
	死亡	2			死亡	3	

肝障害事例の製品別内訳 (図 3)

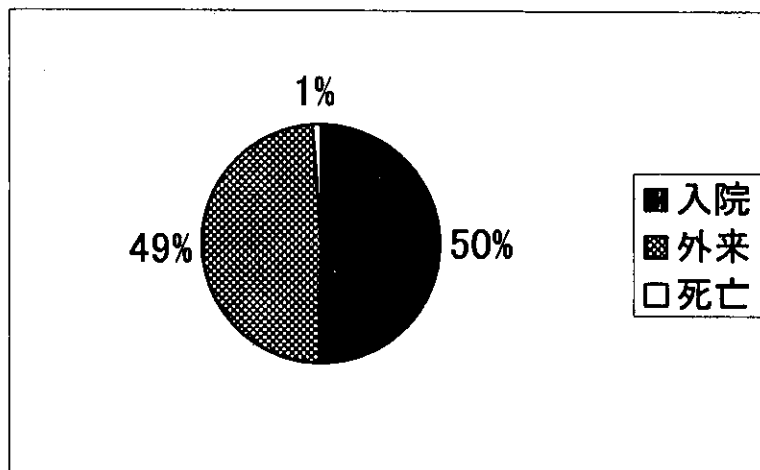


(注) 御：御芝堂減肥胶囊 千：紆之素胶囊 茶：茶素減肥

肝障害事例の男女別内訳 (図 4)



肝障害事例の入院外来別内訳 (図 5)



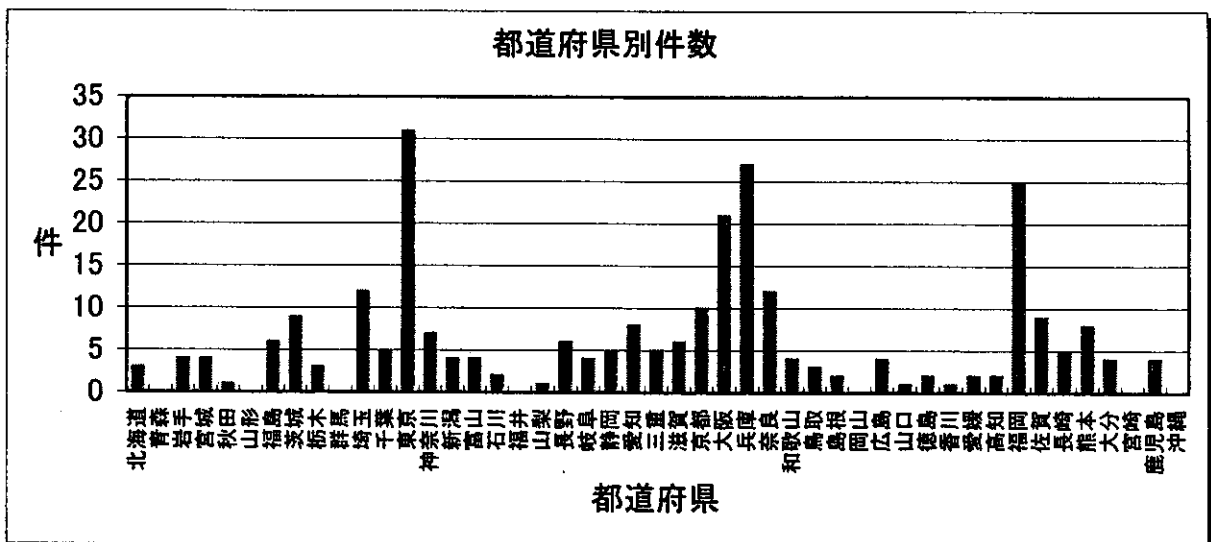
2. 都道府県別件数

都道府県別の肝障害の件数は、次の表4と図6のとおりとなっている。

都道府県別件数 (表4)

北海道	3	東京	31	滋賀	6	香川	1
青森	0	神奈川	7	京都	10	愛媛	2
岩手	4	新潟	4	大阪	21	高知	2
宮城	4	富山	4	兵庫	27	福岡	25
秋田	1	石川	2	奈良	12	佐賀	9
山形	0	福井	0	和歌山	4	長崎	5
福島	6	山梨	1	鳥取	3	熊本	8
茨城	9	長野	6	島根	2	大分	4
栃木	3	岐阜	4	岡山	0	宮崎	0
群馬	0	静岡	5	広島	4	鹿児島	4
埼玉	12	愛知	8	山口	1	沖縄	0
千葉	5	三重	5	徳島	2	合計	276

(図6)



3. 3製品全体の健康被害発生状況

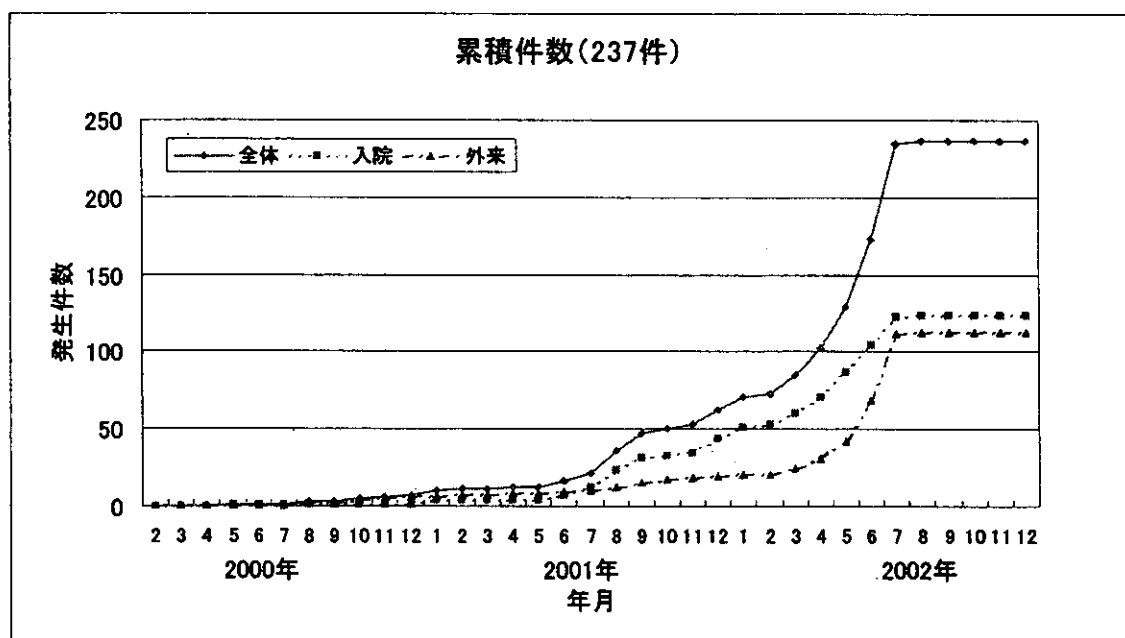
肝障害事例の多くについては、製品を服用した期間（服用開始～服用中止）が判明しているため、服用を中止した時期を不具合（＝健康障害）の発生時期と仮定して、肝障害発生状況を推計した。なお、死亡事例のうち、2例については、服用期間が判明している（御芝堂減肥胶囊1例、紆之素胶囊1例）が、以下の集計においては、これらを入院事例として扱っている。

① 肝障害発生状況の推定

- 3製品全体の肝障害事例276件のうち、これらの製品を服用した期間が判明しているものは、237件（うち入院124件）となっている。この237件について肝障害の発生年月（服用を中止した年月）毎の件数の累積を示すと、図7のグラフのとおりとなっている。

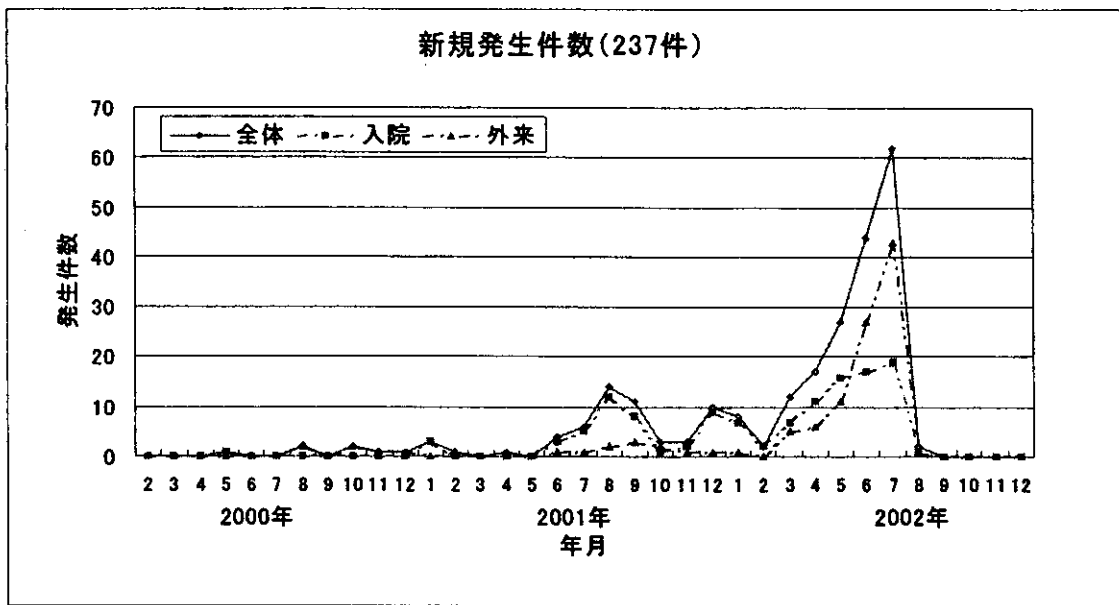
3製品全体

(図7)



② 月毎の新規発生件数の推定

- 新規の肝障害の発生を月単位で推定すると、図8のグラフのようになる。
- 製品の服用中止時期が不具合（＝健康障害）の発生時期と一応推定できるので、このグラフは、概ね、肝障害の新規発生状況を示すものと考えられる。



③ 肝障害発生の拡大と収束

- ・ 図8のグラフから、被害の発生状況については、表5の4つの時期に分かれているものと考えられる。
- ・ これらを総合すると、今回の一連の肝障害事例が出始めたのは、2001年の6月頃と推定され、その発生状況は、2002年2月頃までは、比較的低水準（月6.8件）で一定の傾向は見られず、全体的には横這いの状態にあったが、2002年3月頃から増加が始まり、5月からは、異常な増加が始まっている（3月～4月：月14.5件、5月～7月：月44.3件）と推定される。
- ・ なお、入院事例は、比較的緩やかに増加しているが、外来受診事例は5月以降急増している。

(表5)

期 間	状 況
2001年5月以前	被害発生がほとんど見られない時期（総件数12件）
2001年6月から 2002年2月まで	被害発生は見られるが、発生件数は比較的低水準で、また、その発生状況にもムラがあり、一定傾向は見られない時期（総件数61件、うち、入院49）
2002年3月から 2002年7月まで	被害発生に上昇傾向が見られる時期（総件数162件、うち、入院70件）、特に、5月以降は、異常な上昇が見られる（総件数133件、うち、入院52件）
2002年8月以降	被害発生が収束した時期（総件数2件）

4. 製品毎の健康被害発生状況

① 御芝堂減肥胶囊（図9、図10）

- ・ 本製品に係る肝障害の発生傾向は、2001年6月頃から見られるが、その件数は少ない（2001年6月～2002年2月の総数19件、月2.1件）。
- ・ しかし、2002年3月以降、肝障害の増加が始まり、特に5月以降、外来受診事例が急激に増加している。（3月～4月：総件数15件、月7.5件、5月～7月：総件数80件、月40件、うち外来は、総件数56件、月28件）

② 紆之素胶囊（図11、図12）

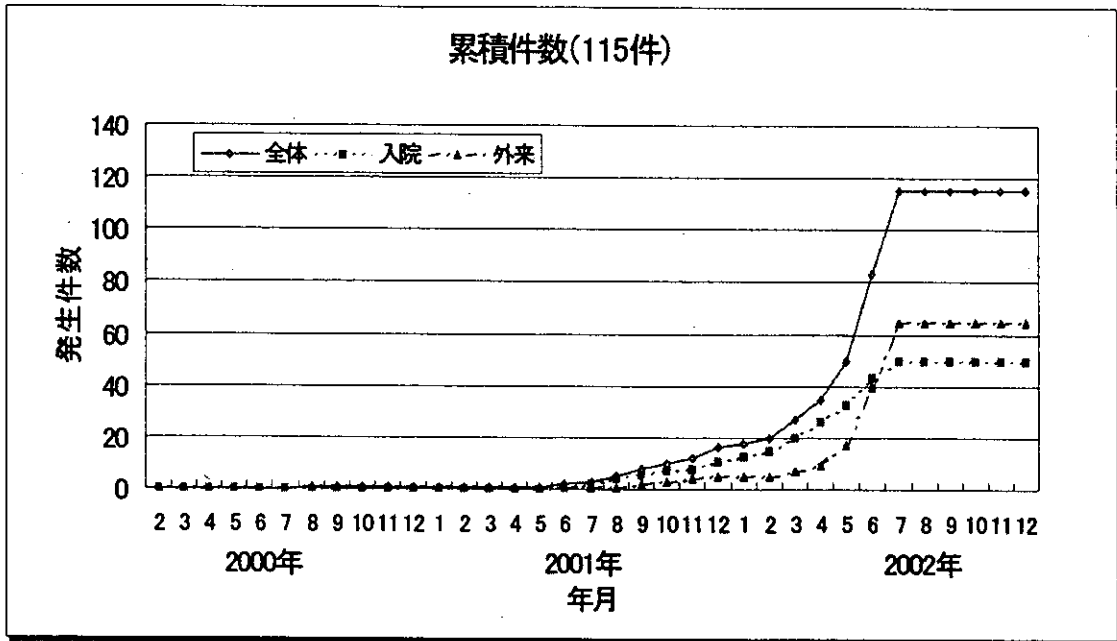
- ・ 本製品に係る肝障害発生の傾向は、2001年6月頃から始まっているが、他の2製品と異なり、被害は、当初から拡大傾向を示していた。しかし、2001年10月～11月には、それも一旦収束している。その後、再び被害が発生し、2002年2月に収束している。
- ・ このように、2002年2月頃までは、被害の発生状況にムラがあり、一定の傾向が見られなかったことから、この当時、流通していた本製品中の肝障害原因物質の濃度にもかなりのバラツキがあったものと推定される。
- ・ その後、2002年3月からは、被害発生件数が上昇し始め、発生状況にもムラがなくなっている。また、2002年7月のみ発生件数が急激に上昇している。（2002年7月の増加は、外来受診事例が急増したことによる。）
- ・ 2002年7月の外来の急増を例外として考えれば、2001年6月以降、被害の発生は、概ね、横這いで、御芝堂減肥胶囊のような激しい増加は見られない。

③ 茶素減肥（図13、図14）

- ・ 本製品は、2001年1月から健康食品として輸入され、国内販売されている。（他の2品目は、国内販売されていないが、2000年には、個人輸入で入手可能であった。）
- ・ 他の2製品に比べると、肝障害の発生件数は少ないが、2002年春あたりから被害の発生に上昇傾向が出てきている。ほとんどが、入院事例となっている。
- ・ 本製品は、1日当りの服用量が、製品表示上も実際上も他の2製品に比べて少なく（表6及び表9）、結果的に、肝障害の原因物質の摂取量が少なくなることが、肝障害の発生件数の少なさに反映している可能性がある。

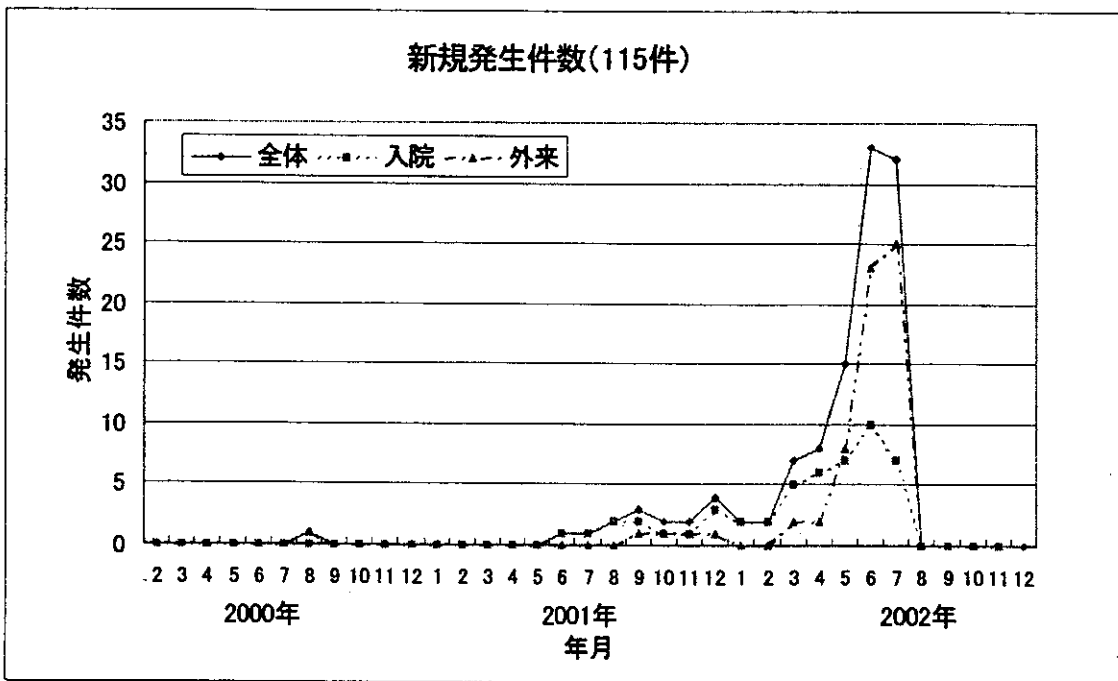
御芝堂減肥胶囊

(图9)



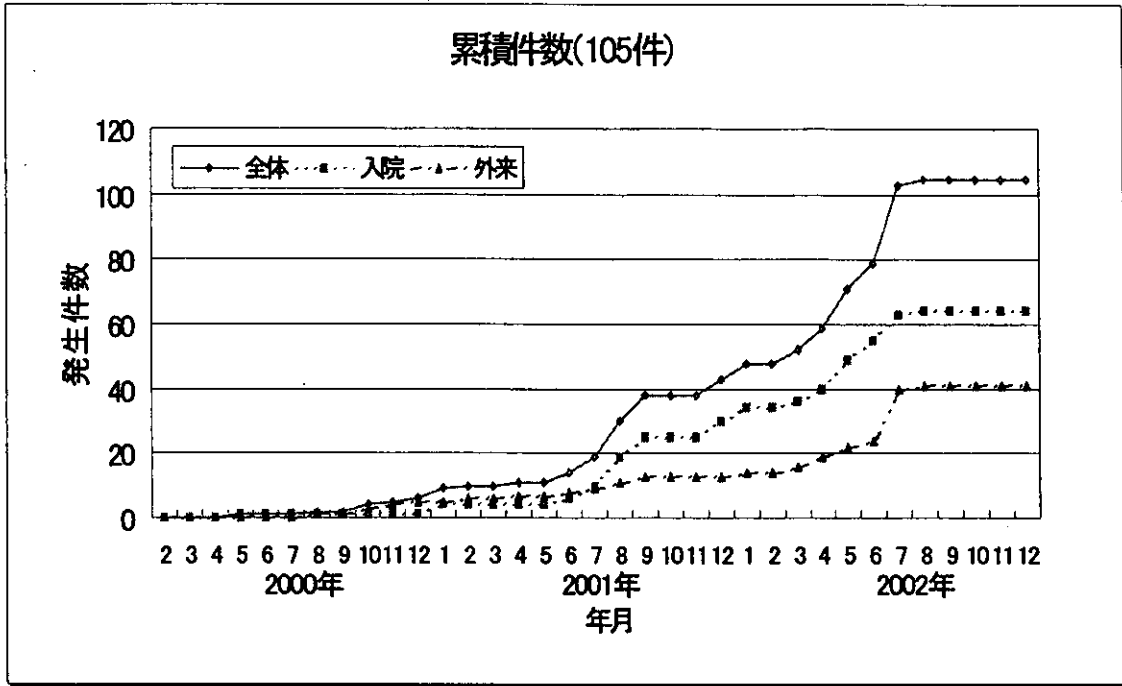
御芝堂減肥胶囊

(图10)



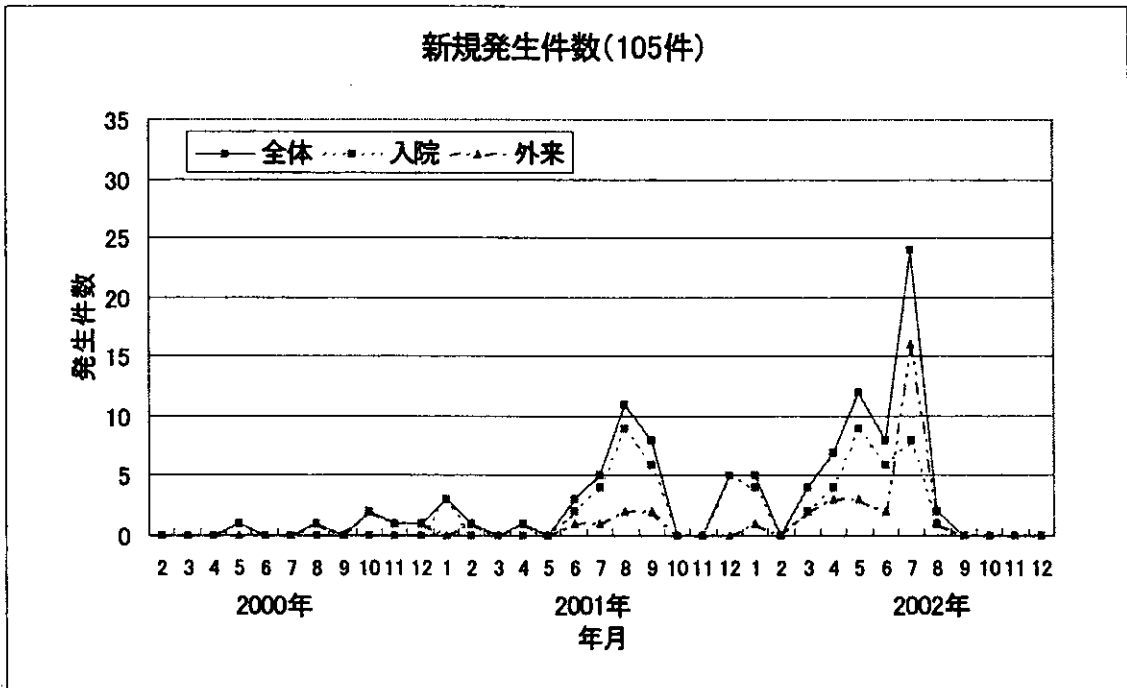
紆之素胶囊

(图 1 1)



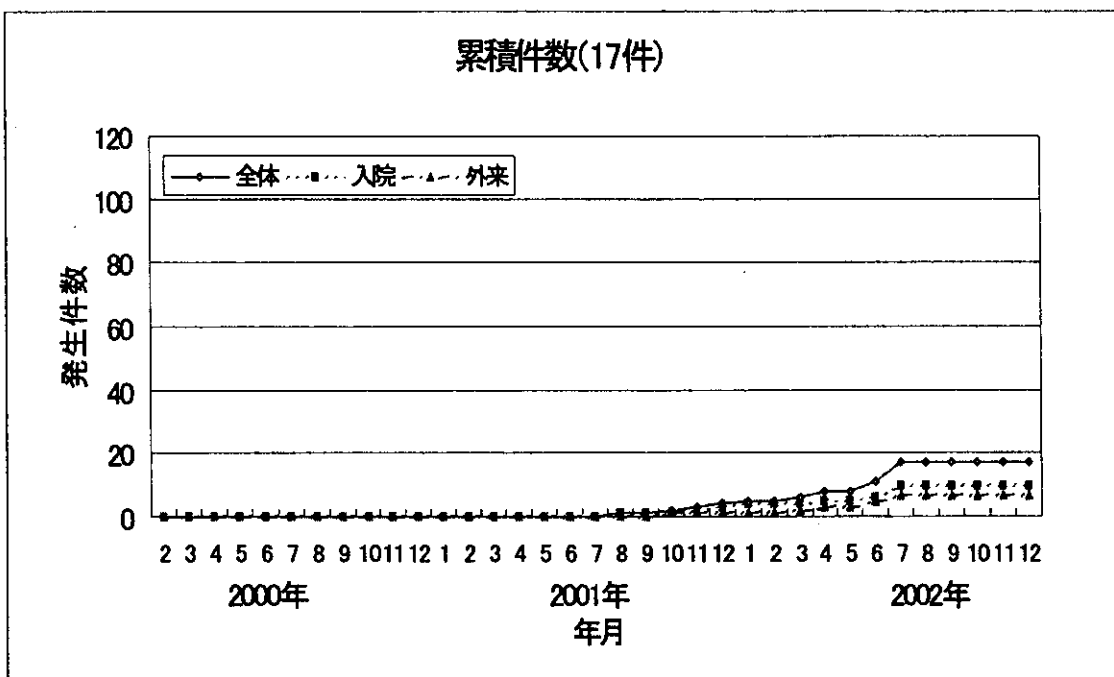
紆之素胶囊

(图 1 2)



茶素減肥

(図13)



茶素減肥

(図14)

