

5. 服用量、服用日数等の状況

① 平均服用量等の状況

- 2001年6月以降に発生した3製品に係る肝障害事例の被害発生までの各製品の服用量、服用日数等は、表6のとおりとなっている(解析可能事例128例)。
- 茶素減肥の1日服用量は、他の2製品に比べ少ないものとなっており、製品表示上の服用量の差が反映されている(Ⅲ-2-②表9参照)。
- 御芝堂減肥胶囊と紆之素胶囊については、茶素減肥に比べ、肝障害発症までに長期間を要した事例が見られ、特に、紆之素胶囊には被害発生まで540日も要している事例があるが、これは、服用開始後、相当の期間にわたり、発症に至らない程度の低濃度の肝障害原因物質に曝露されたためと推定される。
- なお、御芝堂減肥胶囊と紆之素胶囊については、2000年～2001年に製造された製品中のN-ニトロソフェンフルラミン濃度は、かなり低い可能性がある(Ⅰ-3-⑦表1参照)。

製品毎の平均服用量等の状況 (表6)

製 品	例 数	1日服用量	服用日数	総服用量
		平均	平均	平均
		最小～最大	最小～最大	最小～最大
御芝堂減肥胶囊	71	8.0	52.0	387.8
		2～12	7～360	21～2160
紆之素胶囊	46	6.3	70.9	466.3
		1～12	7～540	40～6480
茶素減肥	11	4.4	49.5	243.5
		2～10.5	14～90	42～945
全 体	128	7.1	58.6	403.6
		1～12	7～540	21～6480

(注) 服用量は、カプセル数で示してある

② 服用開始時期別の服用量の状況

- 肝障害発生までに服用された各製品の総服用量を、服用開始時期別に解析した結果は、表7のとおりとなっている(解析可能事例126例)。
- 御芝堂減肥胶囊と紆之素胶囊については、2002年以降に服用を開始した事例の肝障害発生までの総服用量(カプセル数)は、2001年後半に服用を開始した事例に比べ少ない(0.8倍~0.5倍)。
- 更に、紆之素胶囊については、2001年後半に服用を開始した事例の総服用量自体も、2001年5月以前に服用を開始した事例に比べ著しく少ない(0.3倍)。
- 肝障害発生を引き起こすのに必要な原因物質の総服用量が、概ね一定と仮定すれば、肝障害発生までに服用されたカプセル総数の減少は、1カプセル当りの原因物質の濃度が上昇していることを意味するものと考えられる。従って、御芝堂減肥胶囊と紆之素胶囊については、2001年から2002年にかけて服用された製品中の原因物質の平均濃度が大きく上昇したのと考えられる。
- 紆之素胶囊と茶素減肥については、2002年以降に服用を開始した事例に限ると、肝障害の発生までに服用された総服用量がほぼ同じとなっており、この時期に服用された両製品中の原因物質濃度もほぼ同程度であったものと、推定される(I-3-⑦表1も参照)。

服用開始時期別服用量

(表7)

服用開始時期		御	千	茶
2001年5月以前	総服用量	(1620.0)	1549.1	—
	件数	(2)	8	—
2001年6月~2001年12月	総服用量	455.3	468.9	(134.0)
	件数	8	17	(1)
2002年1月~2002年6月	総服用量	346.7	232.6	254.4
	件数	59	21	10

(注) 1. 御：御芝堂減肥胶囊 千：紆之素胶囊 茶：茶素減肥

2. 服用量は、カプセル数で示してある

3. 0を付したものは、件数が少ないが参考までに掲載

③ 服用した製品のN-ニトロソフェンフルラミン濃度が判明している事例

- 製品の服用量に加え、服用した製品中のN-ニトロソフェンフルラミン濃度が判明しているものは、表8に示す13事例である。但し、製品中の濃度は、被害者の飲み残した製品のものであり、被害者が過去に服用した当該製品全ての平均値ではない。

6. N-ニトロソフェンフルラミンの摂取量

① 平均服用量からの推定

- 表8中の御芝堂減肥膠囊と紆之素膠囊については、健康被害者が服用した製品中のN-ニトロソフェンフルラミン濃度が変動しており、平均濃度が不明であることから、肝障害が発生するまでに摂取されたN-ニトロソフェンフルラミン量の推計はできない。
- 茶素減肥については、肝障害の発生が遅く、かつ、肝障害が発生する以前から製品中のN-ニトロソフェンフルラミン濃度が約2%~3%（平均2.8%）と安定していることから、これをもとに肝障害が発生するまでに平均的に摂取されたN-ニトロソフェンフルラミンは、約1700mgと推計される。

$$243.5 \text{ カプセル} \times 0.25\text{g (1カプセルの重量)} \times 2.8\% = \underline{1700\text{mg}}$$

② 個別事例からの推定

- 表8中の御芝堂減肥膠囊については、製造日によりN-ニトロソフェンフルラミン濃度が大きく異なり、製品購入時には、製造日が大きく異なる瓶が混在して送られている事例（I-3-②の入院事例）もあることから、表8の濃度と総服用量（カプセル数）から単純にN-ニトロソフェンフルラミンの総服用量を推計することは不適當である。
- 表8中の紆之素膠囊のNo7事例については、2000年7月から2002年1月まで服用している事例であり、この間に同製品中のN-ニトロソフェンフルラミン濃度が大きく変動している。従って、No7事例については、総服用量（カプセル数）と飲みの残し製品中のN-ニトロソフェンフルラミン濃度から、単純に総服用量を推計することは、不適當である。
- 残りのNo8~No13事例の製品中濃度と総服用量（カプセル数）からN-ニトロソフェンフルラミンの総服用量を推計すると、その平均は、約1600mgとなる。
- また、表8の茶素減肥の事例（No11~No13）のみで推計するとその平均は、約1400mgとなる。

③ まとめ

以上の結果を考えると、約 1.5g 程度の N-ニトロソフェンフルラミンの摂取で、肝障害が発生した可能性が考えられる。

服用した製品の N-ニトロソフェンフルラミン濃度が判明している事例（表 8）

No	製品名	服用開始月	服用終了月	①	②	③	④	⑤
				服用 日数	1日服 用量	総服 用量	NNF 濃度	総NNF
1	御芝堂減	2002年03月	2002年03月	21	12	252	5	-
2	肥胶囊	2002年03月	2002年04月	30	8	240	1	-
3		2002年04月	2002年05月	52	12	624	1.4	-
4		2002年05月	2002年06月	20	12	240	1.4	-
5		2002年06月	2002年07月	14	3	42	1.4	-
6		2002年07月	2002年07月	15	5	75	2	-
7		纤之素胶	2000年07月	2002年01月	540	12	6480	3.1
8	囊	2001年11月	2001年12月	30	12	360	3.1	2790
9		2002年03月	2002年03月	20	12	240	3	1800
10		2002年03月	2002年04月	30	6	180	2	900
11		茶素減肥	2002年02月	2002年04月	61	6	366	2.1
12		2002年04月	2002年06月	50	3	150	3	1125
13		2002年05月	2002年06月	40	6	240	2	1200

(注) 1. 服用量は、カプセル数で示してある。

(注) 2. NNF：N-ニトロソフェンフルラミンの略

(注) 3. NNF 濃度は、%表示

(注) 4. 総NNF は、mg 表示で、 $⑤=③ \times 250\text{mg} (1\text{カプセルの重量}) \times ④ \div 100$ で算出される。

Ⅲ 製品の販売等の状況

1. 製品の発売等の状況

① 御芝堂減肥胶囊

- 御芝堂減肥胶囊に関しては、2000年1月に、その旧製品とされる御芝堂清脂素から生産を切り替えたとされているが、2001年7月頃までは、御芝堂清脂素の在庫があり、販売されていたことがインターネットの輸入代行業者のホームページの記載から伺われる（巻末参考1～2参照）。（なお、2002年7月までは、国内業者が輸入した御芝堂清脂素も販売されていた。）
- したがって、御芝堂減肥胶囊については、2000年頃から個人輸入されていた可能性はあるが、その旧製品とされる御芝堂清脂素から本格的に切り替わり、個人輸入されたのは、2001年夏頃からと考えられる。

② 紆之素胶囊

- 紆之素胶囊は、3製品の中で、最も古くから個人輸入等により使用されており、2000年9月～12月には、この製品による健康被害（甲状腺障害）6例が発生している。

③ 茶素減肥

- 茶素減肥は、日本向けの製品であり（パッケージが日本語表示されている。）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製品には、販売目的で輸入されたものはなく、個人輸入されたものであるのとは、対照的である。

2. 製品の表示と価格

① 製品の服用量の表示等

- これら3製品は、いずれも1カプセル約250mgである。
- 製品の表示では、御芝堂減肥胶囊と紆之素胶囊が、通常、1日12カプセル服用とされ、茶素減肥が1日6～9カプセル服用とされている。
- なお、少なくとも、2001年秋以降製造された紆之素胶囊と茶素減肥に関しては、製品中のN-ニトロソフェンフルラミンの濃度は、ほぼ同一となっており、この製品表示に従って服用された場合は、茶素減肥で摂取されるN-ニトロソフェンフルラミンは、紆之素胶囊より少ないことになる。

② 製品の価格

- 御芝堂減肥胶囊と紆之素胶囊は個人輸入で購入されているものであるため、国内での定価はないが、輸入代理業者のホームページ等の記載から分かる範囲で調べたところ、120カプセル入りの1箱が、御芝堂減肥胶囊では、2,600円～4,300円程度、紆之素胶囊では、3,500円～5,000円程度となっている。
- 茶素減肥は、国内流通品があり、120カプセル入りの1箱の定価が18,000円であることが確認されている。

製品価格と表示服用量の比較

(表9)

製品名	1日服用カプセル	1箱の価格	1カプセルの価格(円)	1日分価格(円)
御芝堂減肥胶囊	12	2600～4300	21.7～35.8	260～430
紆之素胶囊	12	3500～5000	29.2～41.7	350～500
茶素減肥	6～9	18000	150.0	900～1350

IV N-ニトロソフェンフルラミンの毒性

N-ニトロソフェンフルラミンについては、これまで毒性実験が一切行われていないため、厚生労働科学研究費補助金事業（厚生労働科学特別研究事業）「未承認医薬品及び健康食品による健康被害の原因究明のための研究」の一環として、国立医薬品食品衛生研究所においてラットを用いた動物実験を実施し、その肝臓毒性等の有無を明らかにすることとした。

この動物実験については、現在も病理組織学的検査が継続されているところであり、その全てが終了するまでには、まだ、かなりの日数を要するが、これまでに終了している解析結果から、N-ニトロソフェンフルラミンの肝障害作用については一定の知見が得られている。これらについては、今般、中間報告書として取りまとめられたところであるが、その概要は、以下のとおりとなっている。

なお、N-ニトロソフェンフルラミンは、実験試薬としても入手できないものであるため、動物実験に先立って、製品からのN-ニトロソフェンフルラミンの抽出、精製及び同物質のフェンフルラミンからの合成を行い、必要量を確保した。

1. 実験の概要

① 実施時期

- 本実験における投与量を設定するため、2002年9月に7日間の予備実験を実施した。
- 本実験は、2002年10月末～12月初旬の間実施した。
- 本試験に於けるラットに対するN-ニトロソフェンフルラミンの投与期間は28日間で、その後14日間の回復状況を観察するための回復試験^{註1}群を設けた。

② 使用したN-ニトロソフェンフルラミン

- 予備実験においては、収去した製品から国立医薬品食品衛生研究所において抽出、精製したN-ニトロソフェンフルラミンを使用した。
- 本実験においては、国立医薬品食品衛生研究所においてフェンフルラミンか

ら合成した N-ニトロソフェンフルラミンを使用した。

- 製品から抽出したものと合成したものについては、純度等差がないことを確認している。

③ N-ニトロソフェンフルラミンの投与

- 予備実験においては、ラット 4 グループに、体重 1kg 換算で、N-ニトロソフェンフルラミン 0mg、20mg、70mg、200mg をそれぞれ 7 日間強制経口投与した。
- 本実験においては、本試験としてラット 5 グループに、体重 1kg 換算で、N-ニトロソフェンフルラミン 0mg、2mg、7mg、20mg、70mg をそれぞれ 28 日間強制経口投与した。
- 本実験の回復試験群では、ラット 2 グループに、体重 1kg 換算で、N-ニトロソフェンフルラミン 0mg、70mg をそれぞれ 28 日間投与し、その後、両グループ共、N-ニトロソフェンフルラミンを投与せず 14 日飼育した。

2. 実験の結果

- N-ニトロソフェンフルラミンは、一過性の神経症状と共に摂餌量の減少、体重増加抑制作用を発揮した。
- 体重増加抑制があるにもかかわらず肝の絶対重量の増加が観られ、ALT^{註2}などの肝逸脱酵素の増加、ChE^{註3}の減少、更に ALP^{註4}と TCho^{註5}の増加などが誘発されたことから、肝障害が惹起されたものと推察された。
- ALT の増加と ChE の減少は、肝細胞性の障害の存在を示唆し、ALP と TCho の増加は、胆管系への影響の存在をも示唆する所見であると考えられる。
- 肝重量の有意な変化は、20mg/kg 群と、70mg/kg 群で認められた。
- 血清生化学検査値における有意な変化は、ALT における変化が 70mg/kg 群で、ALP 及び ChE における変化が 20mg/kg 群と 70mg/kg 群で、PL 及び TCho における変化が 7mg/kg 群、20mg/kg 群及び 70mg/kg 群でそれぞれ認められた。
- 14 日間の回復期間中には、摂餌量は増加し、体重も回復対照群に対して有意差がなくなるまでに接近した。これに伴い肝の絶対及び相対重量も対照群とほぼ同等の値に回復した。しかし、雌雄共に ALT 値の上昇が軽度ながら持続したことから、回復傾向は明白ながらも、70mg/kg の 28 日間反復投与の影響は 14 日間では完全回復には至らないものと考えられた。

3. まとめ

実験動物の N-ニトロソフェンフルラミン投与による肝重量の変動と血清生化学検査における各種指標の推移に限っても、N-ニトロソフェンフルラミンは、肝細胞性の障害のみならず、胆管系への障害の可能性も含む広義の肝障害を惹起するものと推察される。

なお、現在、引き続き行われている病理組織学的検査の結果により、N-ニトロソフェンフルラミンの毒性のより詳細な内容が明らかになるものと考えられる。

- (注 1) 回復試験：薬物（ここでは、N-ニトロソフェンフルラミン）の投与期間終了後、引き続き一定期間、その薬物の投与を行わず飼育し、薬物投与の影響からの回復状況を観察する試験。
- (注 2) ALT・・・alanine aminotransferase：従来 GPT と呼ばれ、多くの臓器に存在している生体内酵素であるが、肝細胞中に圧倒的に多量に存在しているため、主に肝細胞傷害時に血中に逸脱し（逸脱酵素）、血清中の酵素活性が上昇する。
- (注 3) ChE・・・cholinesterase：肝細胞で産生される生体内酵素。肝疾患や低栄養状態などではその産生が低下するため、血清 ChE 活性の低下として現れる。
- (注 4) ALP・・・alkaline phosphatase：閉塞性黄疸や肝内胆汁うっ滞などの指標として用いられ、肝胆道系酵素と呼ばれる生体内酵素であるが、肝由来のもの以外に、骨、胎盤、小腸由来のものがある。
- (注 5) TCho・・・total cholesterol（総コレステロール）：血清コレステロール濃度。閉塞性黄疸や肝内胆汁うっ滞などの肝疾患の指標として用いられる。コレステロールは、卵黄、肝および筋肉などには必ず含まれる動物体代謝産物であり、ほとんどは体内で合成される。生体内でのコレステロール量は肝での合成と、胆汁酸分泌等により調節される。

V 総括

1. N-ニトロソフェンフルラミンは、以下の理由により御芝堂減肥胶囊、紆之素胶囊、茶素減肥等のいわゆる中国製ダイエット用健康食品(未承認医薬品)に係る肝障害の原因物質と判断される。

- ①N-ニトロソフェンフルラミンは、食餌摂取抑制作用を有し、肝障害作用を有する物質であることが明らかとなったこと
- ②御芝堂減肥胶囊、紆之素胶囊、茶素減肥の3製品から検出された成分の中で、N-ニトロソフェンフルラミン以外のものには肝障害作用が知られているものはないこと
- ③次のような肝障害の発生状況が、製品中のN-ニトロソフェンフルラミン濃度の変動で説明できること
 - ・ 御芝堂減肥胶囊と紆之素胶囊については、2000年(平成12年)から流通しているにもかかわらず、肝障害事例の発生傾向が出てきているのは2001年(平成13年)年6月以降であること
 - ・ 御芝堂減肥胶囊に係る肝障害事例が2002年(平成14年)3月以降、大きく増加していること。
 - ・ 2001年(平成13年)6月~2002年(平成14年)2月の紆之素胶囊に係る肝障害事例の発生状況に一定の傾向が見られないこと
- ④次のような肝障害の発生状況が、1度に服用されるカプセル数(=N-ニトロソフェンフルラミン量)の差で説明できること。
 - ・ 表示上も実際上も他の2製品より服用量が少ない茶素減肥に係る肝障害事例の発生件数が他の2製品に比べて著しく少ないこと

2. N-ニトロソフェンフルラミンの摂取は、遅くとも2000年(平成12年)半ばには、始まっており、その製品中濃度は、初期には低かったが2001年(平成13年)半ばには増加し、その結果、肝障害発症例が増加したものと推察される。

3. 御芝堂減肥胶囊、紆之素胶囊、茶素減肥の3製品に関しては、N-ニトロソフェンフルラミンに起因する肝障害の発生は、2002年(平成14年)8月に概ね収束した。

◇新製品 御芝堂

旧製品の「御芝堂」は現在全て偽者です新聞紙に「公告」ご参考!



【御芝堂】が正式に中国衛生省の認可を取りました(衛食健2000第0157号)。メーカーでは此れを機会に旧パッケージの「御芝堂」生産中止し、全面的にパッケージを変更します。弊社では旧パッケージの在庫は無くなりました。中国全土もう有りませんので、2001/07/02から旧御芝堂は申し込みは締め切りしました。有難うございました。尚今後は新製品の申し込みになりますのでご注意ください。旧製品同様新製品も宜しくお願いいたします。

3箱(30日分)13,000円

6箱(60日分)25,000円

旧商品より価格が上がりましたことをご了承ください。

【製品規格】1箱200mg×120粒

【主要成分】絞取菌抽出物

【効効成分】絞取菌抽出物

【保健作用】減肥 連続服用

【適用する人】単純性肥満、

【適用しない人】児童、妊婦

貧血症、ホルモンのバラン

【用法用量】飲みはじめは、

毎日三回、毎回は各4粒

【服用原則】服用量は少しづ

づけても、すぐ服用を中止し

せず量を減らしてください

【注意事項】(1)御芝堂清腸

れは正常の反応です。服用

ん

(2)服用期間、淡白な食事を

脂肪食品を食べてください。

お召し上がり下さい、代謝

07/02から旧御芝堂(右の図)

は締め切りました。有難うご

し込みになりますのでご注

しをお願いいたします。

◇ご注意◇

旧製品の「御芝堂」もう生産

は偽物の可能性は高いので

入れ不可能です。

再度ご注意提起2002/04

旧製品の「御芝堂」は現在

でも、保存期間済み、メー

ました。

詳しいことはここ見てくださ

御芝堂「公告」

公 告

至日前國內市場上所有過期的、假冒本公司商標的「御芝堂清腸丸」在研者為了維護本公司的合法權益及本廠對廣大消費者負責的態度，本公司特以以下公告聲明：

1. 目前市場上「御芝堂清腸丸」全部是過期的、非法的產品。
2. 自2000年1月14日以後，本公司被國家衛生部門的玉米製成生產「御芝堂清腸丸」，有行政主管部門對此已有調查記錄。
3. 早在2000年1月14日前，本公司就根據衛生部101號文通知并1997年6月27日產製的「御芝堂清腸丸」已由市場上流通的「御芝堂清腸丸」均不是本公司的生產的產品。
4. 生產日期在2000年1月14日前的「御芝堂清腸丸」我們不保證為本公司產品，可以肯定的其有效期為兩年，或已失效。
5. 本公司始終致力於合法產品的研究、开发与生产，但此次受不法商人「御芝堂清腸丸」為本公司經有關部門批准的合法產品。「御芝堂」為本公司獨有的合法註冊商標。
6. 本公司一直堅持打假，然而假冒產品卻一直難以查本公司正貨的比本公司正貨更廉大的危害，同時也是廣大消費者健康最大的威脅。我們深知「假芝堂」與真貨的區別，但決不避諱，我們已全盤手頭，將在適當的時候向國家投訴、法律，我們也懇請廣大消費者積極向工商行政管理部门和衛生監督部門舉報。
7. 至千事天已能增能，自本公司刊登后，為了能夠正常經營，本公司不得不採取到購買有非法產品「御芝堂清腸丸」的消費者，若廣大消費者受到假芝堂、假冒代售店、方面等阻礙或延誤消費者真正的生產。

特此公告

廣州御芝堂保健製藥有限公司

二〇〇二年一月二十二日

HOME

宣 言

現在市場にて違法に当社の商標を用いた偽“御芝堂清脂素”が販売されている事態に鑑み、当社の法的権益を守り消費者への責任を果たすべく、当社は以下のとおり宣言する。

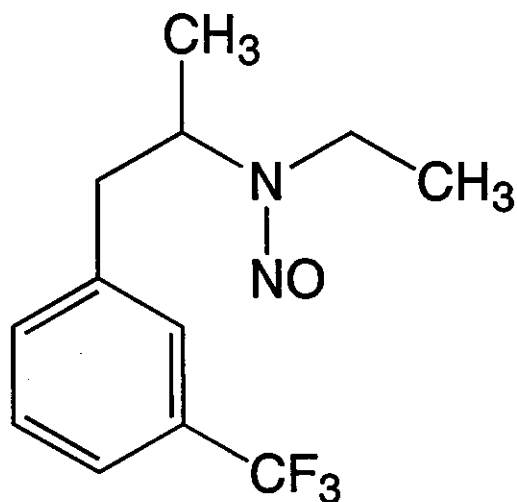
- 1、 現在出回っている“御芝堂清脂素”は全て偽ブランド商品であり、違法に製造された物（無許可製造）である。
- 2、 2000年1月14日以後、当社は国家衛生部門の求めに応じ、“御芝堂清脂素”の生産をしておらず、このことは行政主管部門が調査確認済みである。
- 3、 既に2000年1月14日以前に、当社は主管部門の求めに応じて、若干量残っていた“御芝堂清脂素”の在庫を回収し廃棄した。よってこれ以後に市場に出回った“御芝堂清脂素”は全て当社の製品ではない。
- 4、 生産日が2000年1月14日以前となっている“御芝堂清脂素”については、当社の製品であるとの保証は出来ないが、その有効期限が2年であるため、既に効能は無いものと言える。
- 5、 当社はこれまで一貫して法を遵守しつつ、製品の研究・開発・生産に努めてきたが、この度偽造品により甚大な被害を被った。“御芝堂減肥カプセル”は当社が主管当局の批准を経て合法的に生産したものであり、“御芝堂”は合法的な当社の商標である。
- 6、 当社は偽ブランド商品の排斥に努めてきたが、偽ブランド商品は当社の健全な経営を阻害し、当社に甚大な損害をもたらした。また同時に消費者に対しても多大な被害を与えたものである。当社は偽ブランド商品の排斥を重要な責務と考えており、不退転の決意でこれに臨んでいる。既に当社に対する侵害者についての調査を開始しており、然るべき時期にこれを法に訴える予定である。消費者の方々にも工商行政管理部門や衛生監督部門に対して関連情報の提供をお願いする。
- 7、 事実関係は以上のとおりであるため、この宣言の後は、正常な経営のため当社は偽“御芝堂清脂素”を購入した消費者と直接に対話することは控えさせて頂く。以後消費者の方々々が被害に遭われた場合は、直接関係当局へ通報するか当該偽ブランド商品の生産者又は販売者を訴えて頂きたい。

以上のとおり宣言する

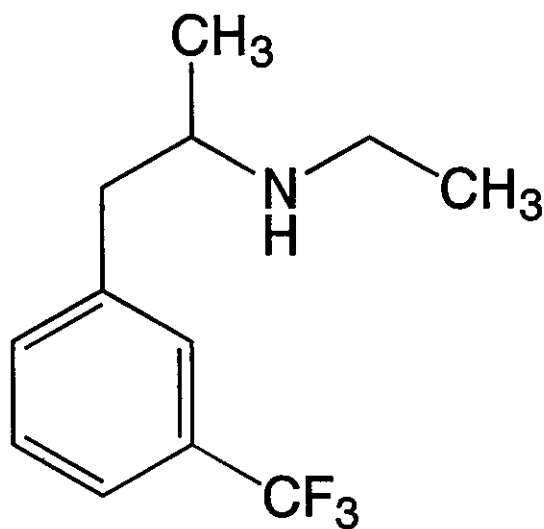
広州御芝堂保健製品有限公司

2002年1月23日

参考3 N-ニトロソ-フェンフルラミンとフェンフルラミンの構造式



N-ニトロソ-フェンフルラミン
(N-Nitroso-fenfluramine)



フェンフルラミン
(Fenfluramine)

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 （概要）

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

中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）の健康被害問題に関連して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}^{こうのう}」^{ごん}、「^{せん}之^の素^{もと}^{こうのう}」^{せん}、「茶^{ちや}素^そ減肥」の 3 製品（いずれも未承認医薬品）が原因とされている。これら 3 製品に関するこれまでの分析結果等は、以下のとおりとなっている。

I 成分分析

1. これまで検出されている成分

これらの 3 製品に共通の成分として、下記の成分が検出されている。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。

		御芝堂減肥 ^{ごん} 膠囊	之 ^の 素 ^{もと} 膠囊	茶素減肥
成分	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	△	○	○
	ニコチン酸アミド	○	○	○
	リボフラビン	○	○	○
	カフェイン	○	○	○
	カテキン類	○	○	○
	クロロゲン酸	○	○	○

- (注) 1. ○：検出 □：極微量検出 △：一部の検体で検出
2. 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
3. この他、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共通して検出されている。

2. 製品のプロファイル (参考図 1)

- 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。
- 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。

- 御芝堂減肥胶囊の旧製品とされる御芝堂清脂素のプロファイルは、御芝堂減肥胶囊とはかなり異なるパターンを示している。

3. N-ニトロソフェンフルラミンの含有状況

- 製造年月日が判明している製品についてN-ニトロソフェンフルラミンの濃度を分析したところ、御芝堂減肥胶囊と紆之素胶囊については、濃度の変動が認められた。
- 御芝堂減肥胶囊のN-ニトロソフェンフルラミンの濃度は、2001年（平成13年）9月～11月製造品の1%台から2002年（平成14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。
- 紆之素胶囊では、製造品中のN-ニトロソフェンフルラミンの濃度が2000年（平成12年）から2001年秋にかけて大きく上昇し、その後、概ね一定し、2001年10月～2002年3月製造品では、2%～3%程度となっている。
- 茶素減肥では、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の濃度は2%～3%程度と概ね一定したものとなっている。

3 製品中のN-ニトロソフェンフルラミンの濃度

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

1. 健康被害の発生状況（参考図2）

- 2002年12月末までに都道府県を通じて報告のあった肝障害事例は、御芝堂

減肥膠囊 135 件、紆之素膠囊 120 件、茶素減肥 21 件の合計 276 件であり、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。

- 全体傾向として、2001 年 6 月頃から肝障害事例の発生が認められるが、2002 年 2 月頃まではその発生に一定の傾向は見られない。その後、2002 年 3 月頃から被害の発生に上昇傾向が見られ、更に、2002 年 5 月頃より被害発生件数が急速に上昇している。
- 御芝堂減肥膠囊については、2002 年 3 月以降、肝障害事例の増加が始まり、特に 5 月以降、外来受診例が急激に増加している。
- 紆之素膠囊については、2001 年 6 月頃から肝障害事例の発生が認められているが、2002 年 2 月頃までは、その発生状況にムラが見られる。2002 年 7 月のみ発生件数が急激に上昇しているが、これを例外と考えれば、全体的には、被害発生水準は、概ね横這いとなっている。
- 茶素減肥については、他の 2 製品に比べると、肝障害事例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。

2. 服用量、服用日数等の状況

- これらの肝障害事例での製品の服用状況を解析すると、茶素減肥の 1 日服用量（平均 4.4 カプセル）は、他の 2 製品（御芝堂減肥膠囊：平均 8.0 カプセル、紆之素膠囊：平均 6.3 カプセル）に比べ少なく、製品表示上の服用量（Ⅲ-2 参照）の差が反映されたものと考えられる。
- 肝障害発生までの総服用量については、茶素減肥（平均 243.5 カプセル）は、他の 2 製品（御芝堂減肥膠囊：平均 387.8 カプセル、紆之素膠囊：平均 466.3 カプセル）に比べ少ないものとなっているが、2002 年以降に服用を始めた事例に限ると、茶素減肥（平均 254.5 カプセル）と紆之素膠囊（平均 232.6 カプセル）は、ほぼ同じとなる。
- 御芝堂減肥膠囊と紆之素膠囊には、茶素減肥に比べ、肝障害発症までに長期間を要した事例が見られるが、これは、服用開始後、相当の期間にわたり、発症に至らない程度の低濃度で健康被害原因物質に曝露されたためと推定される。

Ⅲ 製品の販売等の状況

1. 製品の発売等の状況

- 御芝堂減肥膠囊が本格的に個人輸入され始めたのは、2001 年夏頃からと考えられる。
- 紆之素膠囊は、3 製品の中で、最も古くから個人輸入等により使用されており、2000 年 9 月～12 月には、この製品による健康被害（甲状腺障害）6 例が

発生している。

- 茶素減肥は、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。

2. 製品の表示等

- これら3製品は、いずれも1カプセル約250mgである。
- 製品の表示では、御芝堂減肥膠囊と紆之素膠囊が、通常、1日12カプセル服用とされ、茶素減肥が1日6~9カプセル服用とされている。

IV N-ニトロソフェンフルラミンの毒性

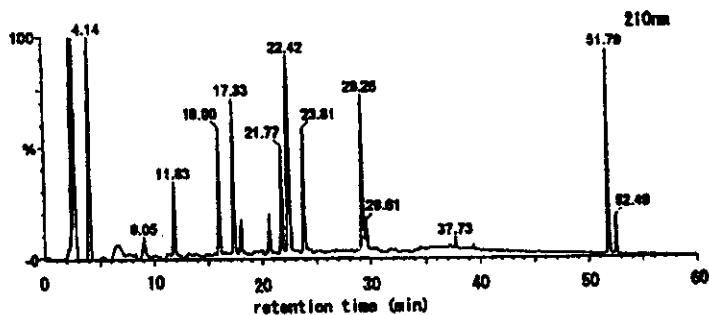
動物実験を実施した結果、次のようなN-ニトロソフェンフルラミンの肝障害作用等が明らかとなった。

- N-ニトロソフェンフルラミンは、一過性の神経症状と共に摂餌量の減少、体重増加抑制作用を発揮した。
- 体重増加抑制があるにもかかわらず肝の絶対重量の増加が観られ、血清生化学検査の結果から肝細胞性の障害の存在と、胆管系への影響が示唆される所見が得られた。
- 以上より、N-ニトロソフェンフルラミンは、肝細胞性の障害のみならず、胆管系への障害の可能性も含む広義の肝障害を惹起するものと推察される。

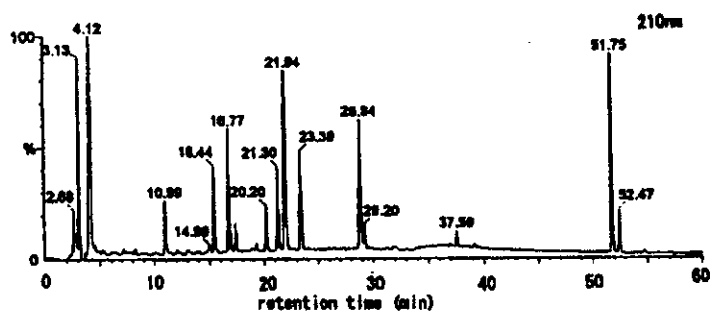
V 総括

1. N-ニトロソフェンフルラミンは、御芝堂減肥膠囊、紆之素膠囊、茶素減肥等のいわゆる中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）に係る肝障害の原因物質と判断される。
2. N-ニトロソフェンフルラミンの摂取は、遅くとも2000年（平成12年）半ばには、始まっており、その製品中濃度は、初期には低かったが2001年（平成13年）半ばには3%程度（最高5.2%）まで増加し、その結果、肝障害発症例が増加したものと推察される。
3. 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、N-ニトロソフェンフルラミンに起因する肝障害の発生は、2002年（平成14年）8月に概ね収束した。

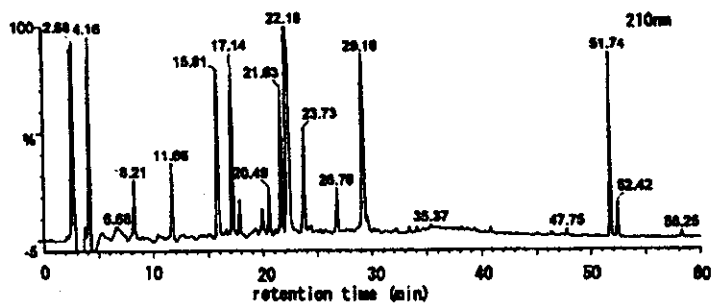
御芝堂減肥膠囊のプロファイル1



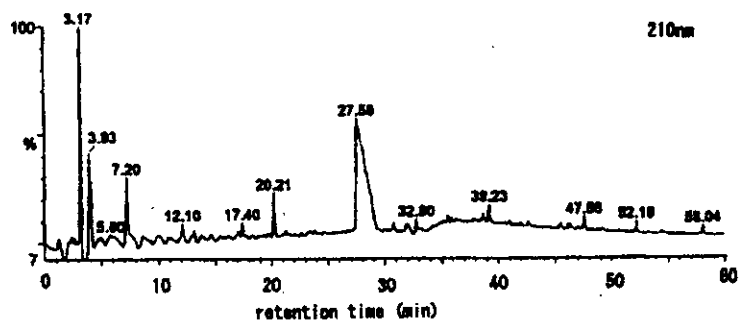
紆之素膠囊のプロファイル1



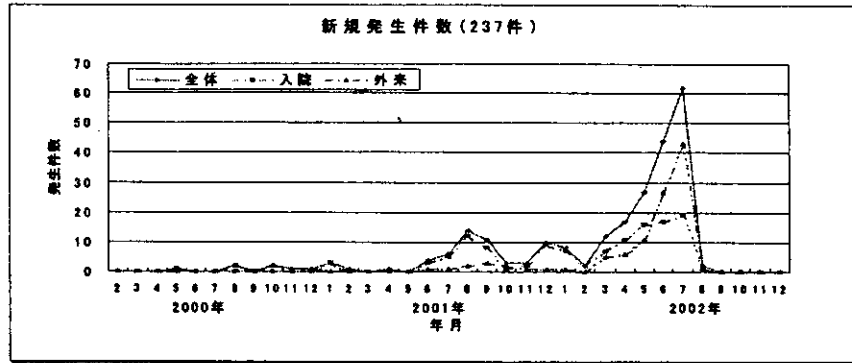
茶素減肥のプロファイル1



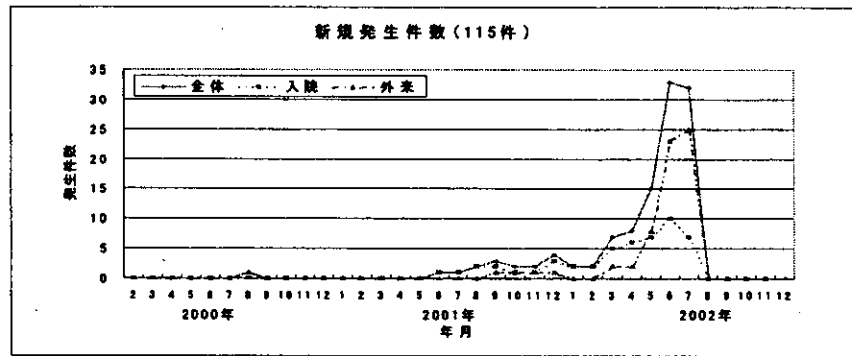
御芝堂清脂素のプロファイル1



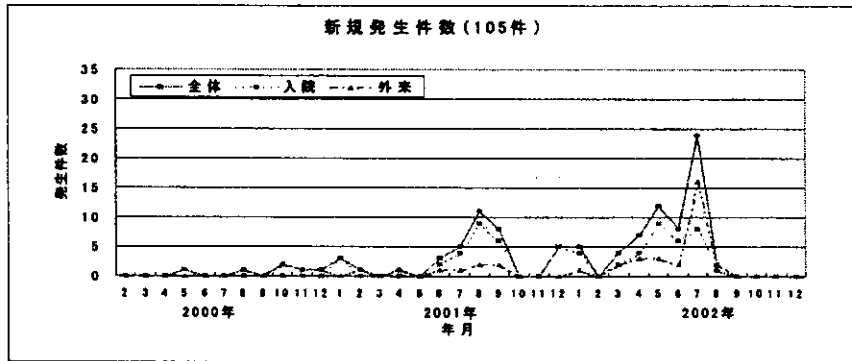
3 製品全体の肝臓障害の発生状況



御芝堂減肥胶囊の肝臓障害の発生状況



紆之素胶囊の肝臓障害の発生状況



茶素減肥肝臓障害の発生状況

