

「いわゆる健康食品」のシブトラミン分析及び 路上放置食品付着物のノンターゲット分析について

Analysis of Sibutramine in Health Foods and Non-target Analysis of Food Deposits Left on the Street

姉齒 健太朗*1 新貝 達成 千葉 美子 近藤 光恵
Kentaro ANEHA, Tatsunari SHINGAI, Yoshiko CHIBA, Mitsue KONDO

「いわゆる健康食品」を摂取した県民から、保健所に体調不良の相談があった。当該製品は、未承認の医薬品成分であるシブトラミンの含有について、同時期に全国各地で報告されているものであった。残品についてシブトラミンの定量分析を行ったところ、1個あたり13.2~19.5mgのシブトラミンが検出された。また、路上に放置された食肉製品に毒物混入の疑いがあるとして、管轄の保健所から検査依頼があった。製品の内部には青色の粉末が詰め込まれており、過去の類似事例にメソミルによる動物の中毒死があったことから、GC-MS/MSによる農薬多成分一斉分析及びLC-(Q)TOF/MSによるノンターゲットスクリーニング分析を行った。その結果、当該粉末は、殺鼠剤成分であるクマテトラリルと推定された。

キーワード：健康食品；シブトラミン；ノンターゲット分析；液体クロマトグラフ四重極飛行時間型質量分析計
Key words：Health Foods；Sibutramine；Non-target Analysis；LC-(Q)TOF/MS

はじめに

新しい地域保健体制の整備を図るため、健康危機に対する地方公共団体の保健衛生部門の役割が問われている。特に、地方衛生研究所には保健所等と連携して迅速に対応することが求められており、当所でもこれまでに様々な分析を担ってきた。ここでは、令和4年度に依頼された検査のうち、主要な2事例について報告する。

I 「いわゆる健康食品」のシブトラミン分析

1 概要

インターネット経由で販売された、痩身効果を標榜する「いわゆる健康食品」の一種による健康被害が全国で相次いで報告され、当該製品からシブトラミンが検出される事例が発生した。シブトラミンは、2007年に医薬品製造販売承認が申請されたものの2009年に却下された経緯があり、日本では未承認医薬品成分となっている。本県でも当該製品と同じ商品とみられる製品を購入した県民から、「摂取後に動悸やめまい等の体調不良に陥った」と保健所に相談があり、商品の一部も残っていたことから、保健所の依頼を受け、シブトラミンの分析を行った。

2 分析方法

2.1 試料

相談者が保管していた3製品及び添加回収試験用ブランク試料(0キロカロリー寒天ゼリー)

PHARMA QUOC ANH 有限会社

試料1：Detoxeret ゼリー セロリと海藻風味

試料2：Detoxeret ゼリー ブラックカカオ蜂蜜風味

QUOC ANH 有限会社

試料3：DETOXERET Chocolate

2.2 試薬等

シブトラミン標準品(シブトラミン塩酸塩 1水和物)は、国立医薬品食品衛生研究所より供与された。アセトニトリル及びメタノールは、関東化学(株)のLC/MS用、ギ酸は富士フィルム和光純薬(株)のLC/MS用を使用した。メンブランフィルターは、アドバンテック(株)の親水性PTFEタイプ、孔径0.2 μ mを使用した。

2.3 標準溶液の調製

シブトラミン標準品約1mgを精秤し、10mLのメタノールに溶解して標準原液とした(100 μ g/mL)。これを適宜メタノールで希釈し、0~50ng/mLの検量線用標準溶液を調製した。

2.4 試験溶液の調製

平成19年6月21日付け薬食監麻発第0619001号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「脱N-メチルシブトラミンの分析方法について」に準じて調製した(図1参照)。

2.5 装置及び測定条件

装置及び測定条件を表1に示す。

3 結果

3.1 添加回収試験

*1 現 気仙沼保健福祉事務所

添加回収試験用ブランク試料 10.0g に、シブトラミン標準原液を 500 μ L 添加（1 検体あたり 50 μ g）し、2 併行で回収試験を実施した結果、回収率は、97.0%、98.3% であった。

3.2 試料測定結果

試料 1 から 13.5mg/個、試料 2 から 13.2mg/個、試料 3（n=3）からは 14.2~19.5mg/個（平均 16.4mg/個）のシブトラミンが検出された（表 2 参照）。シブトラミンが米国で医薬品として FDA の許可を受け、販売されていた当時の用法用量は、1 回 10mg または 15mg とされていたことから、それと同等またはそれ以上の量が含まれていた。

4 まとめ

健康被害調査のため、「いわゆる健康食品」（ダイエット用健康食品）を検査したところ、3 製品全てからシブトラミンが検出された。製品中のシブトラミン含有量は、2010 年に米国及び欧州で販売が中止されるまで処方されていた量と、同等またはそれ以上の量であったことから、当該製品の摂取は重大な健康被害に繋がる恐れがあった。この結果を受け、薬務課では令和 4 年 6 月 27 日付けで「医薬品成分を含有する製品による健康被害

（疑い）の発生について」を公表し、県民への注意喚起を行った。

5 参考文献

- 1) “インターネット等で購入した未承認医薬品等・健康食品（医薬品成分含む）の健康被害情報”.厚生労働省 https://www.mhlw.go.jp/stf/kinkyu/diet/musyounin_00005.html
- 2) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「脱 N-メチルシブトラミンの分析方法について」（平成 19 年 6 月 21 日付け薬食監麻第 0619001 号）

II 路上放置食品付着物のノンターゲット分析

1 概要

A 警察署から管轄区域の保健所に、毒物混入疑いのある不審物食品について検査可能か相談があった。不審物は、清掃活動中の県民が路上 3 か所で発見し持込んだもので、ソーセージの内部に青色の粉末が詰め込まれているものであった。当該品は封がされていない白色のレジ袋に入れられ放置されていたことから、犬や猫等が容易に食べることができる状態であった。類似の事例として、殺虫剤のメソミルによる動物の中毒死が 2016 年に和歌山市、2020 年に北九州市で発生しており、当該品が有毒のものであった場合、同様の被害が発生する可能性もあること、また人が摂食する可能性も否定できないため、健康被害発生防止の観点から依頼を受け、当所において GC-MS/MS を用いた農薬多成分一斉分析及び LC-(Q)TOF/MS によるノンターゲットスクリーニング分析を行った。

2 分析方法

2.1 試料

ソーセージに詰め込まれた青色粉末をスパーテルで掻き取り試料とした。ソーセージは内部がくり抜かれ、青色の粉末を詰め込み、その後くり抜いた中身を再度詰め直したような状態であった（図 2 参照）。

2.2 標準品

GC-MS/MS による農薬多成分一斉分析に、富士フイルム和光純薬（株）の農薬混合標準液 PL-1-2、PL-2-1、PL-3-3、PL-4-2、PL-5-1、PL-6-3、PL-9-2、PL-10-1、PL-11-2、PL-12-1、PL-13-1、Dr.Ehrenstorfer のエスフェンバレレート、(α)、(β)、(γ)-BHC を使用し、265 農薬を対象とした。

2.3 試薬等

アセトニトリル、アセトン、ヘキサンは、いずれも関

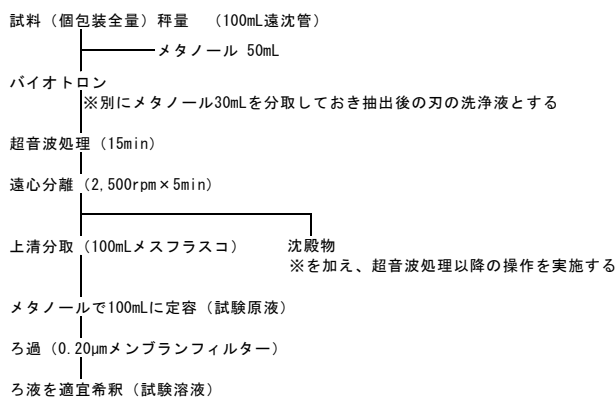


図 1 試験溶液調製フロー

表 1 装置及び測定条件

LC部	機器	Agilent Technology 1200 Infinity
	移動相	A液：0.02%ギ酸水溶液 B液：0.02%ギ酸アセトニトリル
	グラジエント条件	B：35.0%(0min)→75.0%(10min)→35.0%(12.01→22min)
	流速	0.2mL/min
	カラム	L-column2 ODS (2.1mm id×100mm、2 μ m、化学物質評価研究機構)
	カラム温度	40 $^{\circ}$ C
	注入量	5 μ L
MS部	機器	AB SCIEX QTRAP4500
	イオン化法	ESI Positive
	IS	5000V
	TEM	600 $^{\circ}$ C
	Q1	280.2[M+H] ⁺
	Q3	定量：125.0、定性：139.0、153.0

表 2 測定結果

試料	試料重量 (g/個)	シブトラミン量 (mg/個)
1	18.73	13.5
2	18.16	13.2
3-1	7.84	19.5
3-2	5.18	14.2
3-3	6.03	15.6



図 2 路上に放置されていた食肉製品

東化学(株)の残留農薬試験・PCB試験用(300倍濃縮)、メタノールは関東化学(株)のLC/MS用、酢酸アンモニウムは関東化学(株)の特級を使用した。メンブランフィルターは、アドバンテック(株)の親水性PTFEタイプ、孔径0.2 μ mを使用した。

2.4 試験溶液の調製

ソーセージ内部の青色粉末の部分採取し、アセトニトリルを2mL加えて10分間超音波を照射した。その後、2,500rpmで10分間遠心分離し、上清をメンブランフィルターでろ過したものをLC-(Q)TOF/MS用試験溶液とした。また、上記試験溶液を500 μ L分取し、窒素ガスで乾固した後、アセトン:ヘキサン(3:17)250 μ Lに再溶解し、超音波処理を10秒間行ったものをGC-MS/MS用試験溶液とした(図3参照)。

2.5 装置及び測定条件

装置及び測定条件を表3及び表4に示す。

3 結果

3.1 GC-MS/MSによる農薬多成分一斉分析

有機リン系農薬であるプロチオホスを0.01 μ g/mL検出した。プロチオホスは、淡黄褐色の液体や類白色の粉

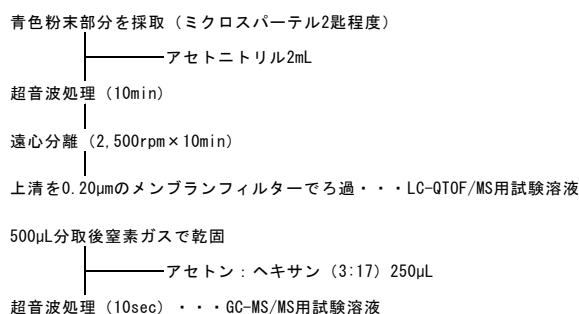


図3 試験溶液の調製フロー

表3 装置及び測定条件(LC-(Q)TOF/MS)

LC部	機器	AB SCIEX Exion LC AD
	移動相	A液: 5mM酢酸アンモニウム水溶液 B液: 5mM酢酸アンモニウムメタノール
	グラジエント条件	B: 10%(0min)→50%(2min)→80%(11min)→98%(12.5min→14min)
	流速	0.3mL/min
	カラム	ACQUITY UPLC HSS T3 (2.1mm×100mm, 1.8 μ m, Waters)
	カラム温度	40°C
	注入量	5 μ L
MS部	機器	AB SCIEX X500R
	イオン化法	ESI Positive
	IS	5,500V
	TEM	300°C
	測定モード	IDA
	測定範囲	Precursor ion 100-1,000m/z Product ion 50-1,000m/z

表4 装置及び測定条件(GC-MS/MS)

GC部	機器	Agilent Technologies 7890B
	キャリアガス	He
	ガス流量	1.46mL/min
	注入口温度	70°C
	注入方法	サンドイッチ/コールドスプリットレス
	注入量	20 μ L(測定用溶液)+1 μ L(AnalyteProtectants)
	大量注入口装置	アイスティサイエンス LVI-S250
	カラム	VF-5ms(0.25mm×30m, 0.25 μ m, Agilent Technologies)
	カラム温度	70°C(4min)→25°C/min→150°C(0min)→ 3°C/min→200°C(0min)→8°C/min→310°C(5min)
MS部	機器	Agilent Technologies 7000C
	イオン源温度	280°C
	トランスファライン温度	280°C
	イオン化法	EI法(70eV)
	測定モード	MRMで301成分

末のものが販売されており、その含有率は3%~45%で

ある。青色粉末を試料として分析したが、定量値は低濃度であり、一般的な農薬の含有量を考慮すると主要成分とは考えにくく、市販品の性状とも異なっていた。

3.2 LC-(Q)TOF/MSによるノンターゲットスクリーニング分析

ライブラリ検索の結果、カーバメイト系殺菌剤のカルベンダジム、クマリン系殺鼠剤のクマテトラリルとジクマロールが高スコアでヒットした(図4、図5、図6参照)。いずれの化合物も標準品を保有していなかったため、確認及び定量分析は実施できなかった。

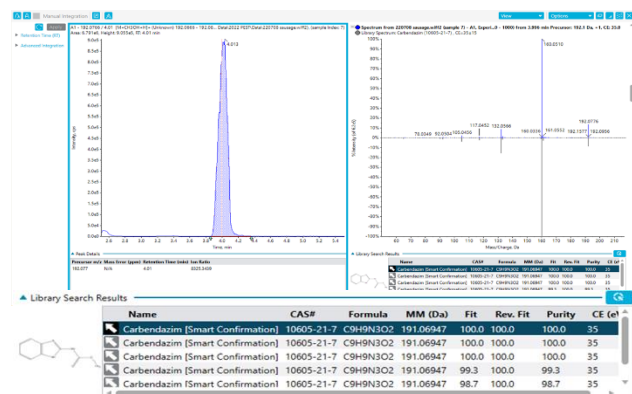


図4 保持時間4.01分のピークと検索結果
(カルベンダジム: Height 9.055e5)

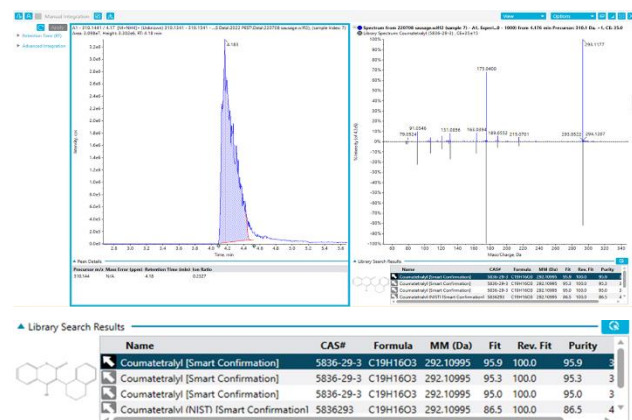


図5 保持時間4.18分のピークと検索結果
(クマテトラリル: Height 3.302e6)

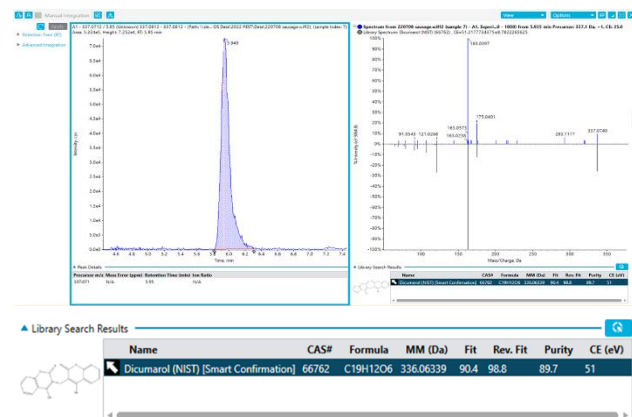


図6 保持時間5.95分のピークと検索結果
(ジクマロール: Height 7.252e4)

4 まとめ

類似の事例から当初は殺虫剤のメソミルの混入が予想されたが、メソミルは検出せず、有機リン系農薬のプロチオホス、カーバメイト系殺菌剤のカルベンダジム、クマリン系殺鼠剤のジクマロールとクマテトラリルが検出された。

市販品の性状や含有量を考慮すると、有機リン系農薬のプロチオホスやカーバメイト系殺菌剤のカルベンダジムが主成分とは考えにくく、クマリン系殺鼠剤のクマテトラリルが主要成分と考えられた。

カルベンダジムは1999年に農薬登録が失効しているが、環境中ではチオファネートメチルやベノミルがカルベンダジムに分解されることが知られており、残留農薬では、「カルベンダジム、チオファネート、チオファネートメチル及びベノミル」として基準が設けられている。今回の分析では、チオファネート、チオファネートメチル及びベノミルは検出しなかったが、これらの農薬は抽出時にカルベンダジムに変化することから、分解物としてのカルベンダジムを検出した可能性も否定できない。そのため、失効農薬のカルベンダジムが検出されたのか、分解物としてのカルベンダジムを検出したのか、判別はできなかった。

ジクマロールは販売実績が確認できなかったが、クマテトラリルは長年殺鼠剤として販売されており、その性状は青色の粉末で、含有量は0.75%である。今回の分析では標準品がなかったため、定量は実施できなかったが、ピークの大きさ及びその性状から、クマテトラリルが青色の粉末の主要成分であると推定した。

健康被害発生時においては、平常時には想定されない化学物質による汚染の可能性もあり、ターゲットを絞った分析では混入物質の特定は困難である。一方、高分解能質量分析計によるフルスキャンモードでデータを採取するノンターゲット分析手法を用いて、網羅的な分析を実施することにより、ある程度まで原因物質を絞り込み推定することができる。

今回の事例から健康危機管理には、ノンターゲット分析が有用な手段であることが改めて示唆された。

5 参考文献

- 1) 北尾拓也ら(2018).「路上に落ちていたソーセージからの農薬検出事例について」『和歌山市衛生研究所報』, 第22号(2016),pp.26-28.