

アトピー治療薬を標榜する無許可医薬品の分析

蓑輪佳子*, 岸本清子*, 守安貴子*,
重岡捨身*, 安田一郎*

Detection of Medicines from Non-permitted Drugs Being on the Market for the Purpose of Atopic Dermatitis Pharmacotherapy

Keiko MINOWA*, Kiyoko KISHIMOTO*, Takako MORIYASU*, Sutemi SHIGEOKA* and Ichiro YASUDA*

Keywords : 無許可医薬品 non-permitted drugs, プロピオン酸クロベタゾール clobetasol propionate, ケトコナゾール ketoconazole, HPLC/PDA, パターン分析 pattern analysis, 光学異性体 optical isomer, 旋光度 optical rotation, アトピー性皮膚炎 atopic dermatitis

はじめに

平成13年9月厚生労働省は、「プロピオン酸クロベタゾールを含有する無承認無許可医薬品の販売事例について」の通知¹⁾で、アトピー性皮膚炎等への効果をうたい、販売している「皮炎霜」から副腎皮質ホルモン剤のプロピオン酸クロベタゾールを検出したとの情報提供を行っている。このプロピオン酸クロベタゾールは、副腎皮質ホルモン剤の効果を示すランクが「最強」の医薬品²⁾で、使用にあたっては医師の指導が必須であり、不適切な使用は副作用などの被害を引き起こすものである。その後、この「皮炎霜」については回収等の措置が行われたが、個人輸入、個別販売を通じて同様の軟膏、クリーム等が販売されていることが危惧されていた。

今回報告するアトピー性皮膚炎の治療を標榜した無許可医薬品は、インターネットを利用して広告を行い、個別販売していた製品で、「天然成分のみ、副腎皮質ホルモンなどの医薬品は一切使用していない」と明言されていた。購入者からのアトピー性皮膚炎に対する効果が顕著であったとの報告あるいはかぶれが生じたなどの苦情から副腎皮質ホルモン剤の含有が疑われたので、試験したところプロピオン酸クロベタゾール(図1)を検出した。さらに東京都福祉保健局健康安全室薬事監視課から抗真菌剤ケトコナゾール(図1)の含有が疑われるとの情報提供もあり、試験したところ同成分を含有することが確認された。

さらに、行政処分を行うにあたり、販売業者から収去した製品と購入者から任意提供された製品の同一性を明らかにする必要があり、2成分同時分析の高速液体クロマトグラフィー/フォトダイオードアレイ検出器(以下HPLC/PDAと略す)を用いクロマトグラムによるパターン分析を行った。同時にこの収去品あるいは任意提供品と、現在市販されているプロピオン酸クロベタゾール又はケトコナゾールを含有している医薬品との同一性を明らかにするためにパターン分析を行った。また、光学異性体をもつケトコナゾールについては光学純度を測定し、その品質を国内で承認されている医薬品と比較したので報告する。

さらに、行政処分を行うにあたり、販売業者から収去した製品と購入者から任意提供された製品の同一性を明らかにする必要があり、2成分同時分析の高速液体クロマトグラフィー/フォトダイオードアレイ検出器(以下HPLC/PDAと略す)を用いクロマトグラムによるパターン分析を行った。同時にこの収去品あるいは任意提供品と、現在市販されているプロピオン酸クロベタゾール又はケトコナゾールを含有している医薬品との同一性を明らかにするためにパターン分析を行った。また、光学異性体をもつケトコナゾールについては光学純度を測定し、その品質を国内で承認されている医薬品と比較したので報告する。

実験方法

1. 試料

収去品(薬事法に基づき販売業者から収去した製品)22検体、購入者からの任意提供品29検体と同種の無許可医薬品で他県が行った試験では医薬品成分が検出されなかった再検査品2検体を含めた53検体を試料として用いた。行政検体のうち1検体は「皮炎霜」の表示があった。

各試料の搬入時期、形状及び検体数を表1に示した。

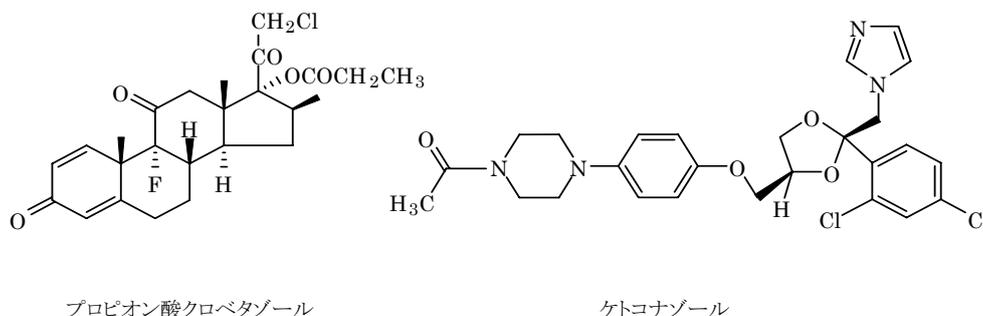


図1. プロピオン酸クロベタゾール及びケトコナゾールの化学構造式

* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 169-0073 Japan

表1. 試料の搬入時期, 形状及び検体数

種類	搬入時期	形状及び検体数
収去品* ¹	平成16年 5月	クリーム14* ² , ローション3
	" 7月	クリーム5
任意提供品	平成16年 8月	クリーム12
	" 10月	クリーム15, ローション2
再検査品	平成16年 10月	クリーム2

*¹ 薬事法に基づき販売業者から収去した製品*² 「皮炎霜」と表示されている1製品を含む

2. 標準溶液及び試料溶液の調製

クリーム: 試料0.5 gにエタノール35 mLを加え, 80°Cで10分間加温後, 60°Cで10分間超音波抽出した. 冷後, エタノールで50 mLとし, メンブランフィルター (0.45 µm) でろ過して, 試料溶液とする.

ローション: 試料3 gにエタノール7 mLを加え10分間超音波抽出した後エタノールで10 mLとし, メンブランフィルター (0.45 µm) でろ過して, 試料溶液とした.

標準溶液: プロピオン酸クロベタゾール (SIGMA, ≥98%) は, 1.0~7.0 µg/mL, ケトコナゾール (ヤンセンファーマ(株)より分与) は20~160 µg/mLになるように, エタノールで溶解後, 希釈して使用した.

旋光度検出器による測定には, 上記の方法でケトコナゾール標準液3700 µg/mLを調製し, 使用した.

3. 分析条件及び装置

1) HPLC/PDA 装置: 日本分光(株)PU-980型ポンプ, 同MD1510型PDA検出器, 同DG-980-50型デガッサー, 同AS-950型オートサンプラー, 同CO-965型恒温槽, JASCO-BORWINデータ処理システムにより構成, 分析カラム: L-column ODS, 4.6 i.d.×150 mm(化学物質評価研究機構), カラム温度: 40°C, 流量: 1 mL/min, 注入量: 10 µL, 移動相: (A) アセトニトリル/水/リン酸(500:500:1)混液1 Lにラウリル硫酸ナトリウム3 gを加えた, (B) アセ

トニトリル/水/リン酸(900:100:1)混液1 Lにラウリル硫酸ナトリウム3 gを加えた. [(A)100%, 40分]→[(A)100%→0%, 40→45分]→[(B)100%, 45→60分], 検出: 紫外外部吸収(以下UVと略す)200~350 nm

2) HPLC/旋光度検出器: 上記HPLC/PDAと旋光度検出器を直列につないで分析を行った. 装置: 旋光度検出器, 日本分光(株)OR-990型, 分析カラム: CHIRALPAK AD-RH, 4.6 i.d.×150 mm(ダイセル化学工業(株)), カラム温度: 35°C, 流量: 0.5 mL/min, 注入量: 10 µL, 移動相: 2-プロピルアルコール/エタノール(1:1), 検出: UV 200~350 nm, 旋光度検出器: Polarity (+), Gain ×10, Response STD, 光路長 25 mm

結果及び考察

1. プロピオン酸クロベタゾールとケトコナゾールの定量結果及び相関関係

53検体を分析条件1)で分析したところ, 5月に搬入されたクリーム1検体を除き, すべてからプロピオン酸クロベタゾールとケトコナゾールを検出した. これらの定量結果を表2に示した. 収去品及び任意提供品のクリームにおけるプロピオン酸クロベタゾールの平均含量はいずれも0.029%, ケトコナゾールの平均含量は1.12%, 1.20%であり, 著しい差は認められなかった.

他県で試験した結果医薬品成分は検出されず, 検査の依頼があった再検査品2検体からもプロピオン酸クロベタゾール: 0.025%とケトコナゾール: 1.08%が検出された. また, 「皮炎霜」からもプロピオン酸クロベタゾール: 0.028%とケトコナゾール: 0.97%を検出した.

図2に示したようにクリーム47検体のプロピオン酸クロベタゾールとケトコナゾールの含量の間には, 明らかな相関関係が認められた. プロピオン酸クロベタゾール, ケトコナゾール両成分ともに高濃度のものが3検体(プロピオン酸クロベタゾール: 0.046±0.001%, ケトコナゾール: 1.87±0.05%)あったが, 他の44検体の含量はプロピオン酸クロベタゾール: 0.028±0.003%, ケトコナゾール: 1.12±0.11

表2. 形状別のプロピオン酸クロベタゾール及びケトコナゾールの含量

種類	形状等	数	平均値±標準偏差 (%) * ¹	
			プロピオン酸クロベタゾール	ケトコナゾール
収去品* ²	クリーム	17	0.029±0.005	1.12±0.21
	クリーム	1	検出せず	検出せず
	「皮炎霜」	1	0.028	0.97
	ローション	3	0.00091±0.00012	0.019±0.011
任意提供品	クリーム	27	0.029±0.005	1.20±0.22
	ローション	2	0.00082±0.00003	0.027±0.004
再検査品	クリーム	2	0.025±0	1.08±0

*¹ ローションは w/v%で示す*² 薬事法に基づき販売業者から収去した製品

%であり、いずれも医薬品として用いられる含量の約1/2であった。両成分が高濃度の3検体にはいずれも使用された形跡があり、その外観より乾燥状態であることが推察された。そのため水分等が蒸発し、成分含量の割合が高くなったと思われる。

ローション5検体は、プロピオン酸クロバタゾール： $0.00088 \pm 0.00010\%$ 、ケトコナゾール： $0.022 \pm 0.010\%$ で、プロピオン酸クロバタゾールはクリーム中の1/30、ケトコナゾールは1/50程度の含量であり、両者の含量には相関関係は認められなかった。

2. HPLC/PDAクロマトグラムによるパターン分析

HPLCクロマトグラムによるパターン分析では、主成分だけでなく、基剤、不純物等種々含有成分の検出ピークをパターンで見ることができる。そこで、販売業者からの取去品と購入者からの提供品が同一製品であるかをみるためにクリームについてパターン分析を行った。比較した試料は、4試料（試料A～D）である。試料Aは取去品でありプロピオン酸クロバタゾールとケトコナゾールの平均的濃度を含有した試料、試料Bは任意提供品であり両成分ともに濃度が高い試料、試料Cは「皮炎霜」と表示された試料、試料Dは再検査品である。また、本無許可医薬品が国内で使用されている医薬品を原料としている製品の可能性があるかを調べるために、プロピオン酸クロバタゾール含有クリーム等3種（市販クリーム2種、市販軟膏1種）、ケトコナゾール含有市販クリーム1種についても同様にHPLCによるクロマトグラムのパターンを比較した。

その結果、図3に示したように保持時間3分～60分のパターンにおいて、試料Aと試料B、D間に差は認められなかった。クロマトグラムを示していないが、任意提供品で2成分共に平均的含量を示している試料についても同様のパターンを示すことを確認している。両成分の含量に相関が認められたことも含め、これらのことから販売業者から取去

された製品と購入者から提供された製品が同一のものであることが推察された。

試料Cの「皮炎霜」は、試料A、B及びDのクロマトグラムのパターンと異なり、含有する医薬品成分は同一でも基剤等が異なり、同一製品ではないことが明らかになった。試料Dは、他県の検査では2成分が検出されなかった製品であるが、含量、パターンからみても試料Aと同一であると思われる。他県ではプロピオン酸クロバタゾールの定量試験をフッ素の定量試験に準じて行ったため検出限界以下となり、検出できなかったものと思われる。

さらに国内で承認されているプロピオン酸クロバタゾール含有クリーム2種、同軟膏1種、さらにケトコナゾール含有クリーム1種のクロマトグラムパターン（F～I）を試料のクロマトグラムパターン（A～D）と比較したが同一性は認められず、これらの製品を混合したものではないことが確認された。

中国では医薬品としてプロピオン酸クロバタゾール0.025%とケトコナゾール1%を含有する「順峰康王」³⁾が販売されており、またプロピオン酸クロバタゾールとケトコナゾールを含有する軟膏の同時分析法が中国で報告⁴⁾されている。含量の割合から考察するとこれらの製品を詰め直して販売あるいは原料にして他の化粧用クリーム、基剤などを混合して販売していることなどが推察された。医薬品成分の含有が疑われる健康食品、無許可医薬品による健康被害は、その症状が重篤になる危険性が高く、被害が拡大することを防止するためには原因物質を特定することが必須である。そのために従来より試験の迅速性が求められる。今回のアトピー治療薬を標榜した無許可医薬品を取り締りするにあたっては、販売・製造されている製品と購入者により使用された製品との同一性の検証が求められており、このような場合に本パターン分析は有効な方法であると考える。

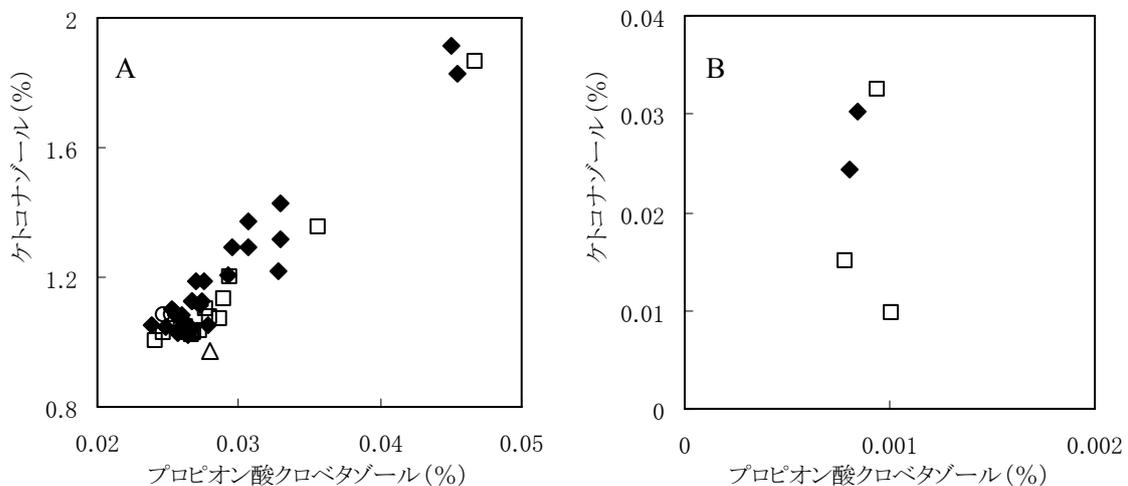


図2. プロピオン酸クロバタゾール含量とケトコナゾール含量の相関関係

□: 取去品 ◆: 購入者からの任意提供品 △: 「皮炎霜」 ○: 再検査品
 A: クリーム中のプロピオン酸クロバタゾールとケトコナゾール
 取去品 (N=17, $R^2=0.9714$) 購入者からの任意提供品 (N=27, $R^2=0.9330$)
 B: ローション中のプロピオン酸クロバタゾールとケトコナゾール

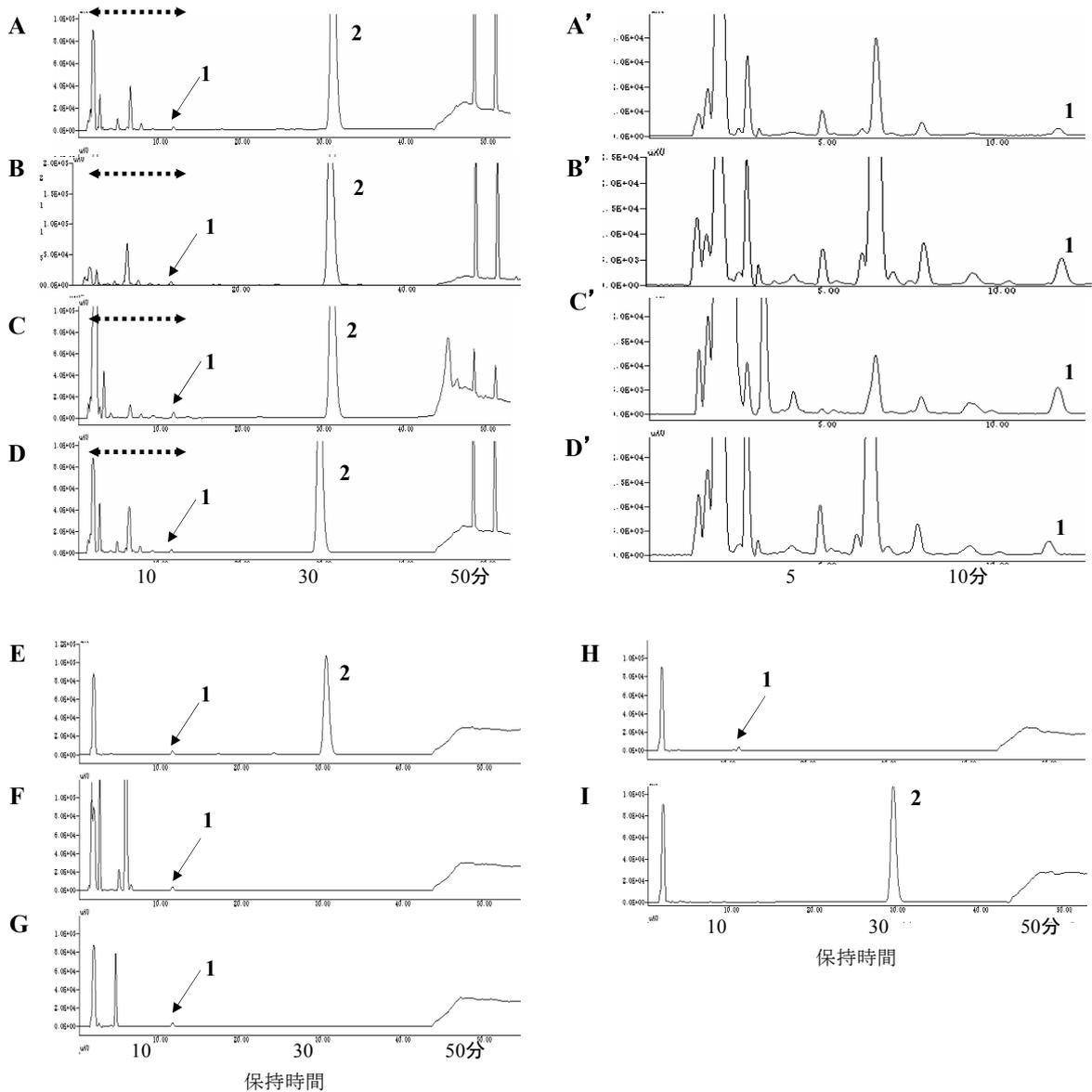


図3. 収去品, 任意提供品, 「皮炎霜」及び市販品クリーム等のHPLC/PDAクロマトグラムの比較

- A : 収去品
- B : 購入者からの任意提供品
- C : 「皮炎霜」
- D : 再検査品
- E : プロピオン酸クロバタゾール, ケトコナゾール標準溶液
- A'~D' : A~Dの0~10分 (←.....→) の拡大図
- F : プロピオン酸クロバタゾール含有市販クリーム
- G : プロピオン酸クロバタゾール含有市販クリーム
- H : プロピオン酸クロバタゾール含有市販軟膏
- I : ケトコナゾール含有市販クリーム
- 1 : プロピオン酸クロバタゾール
- 2 : ケトコナゾール

3. ケトコナゾールの光学純度の比較

キラルカラムを用いた分析条件2)で, ケトコナゾール標準溶液と収去品中ケトコナゾールの分析を行った(図4).

ケトコナゾール標準溶液の9.2分と11.6分のピークのUVスペクトルは同一であり, 旋光度検出器により検出された2つのピークは, 旋光性(+), (-)を示した. また, 収去品においても9.3分と11.6分に同様のピークを確認した.

次に, 標準溶液及び収去品のクロマトグラムにおいて, 旋光性(+)と(-)を示すピークの面積比を比較したところ, 標準溶液, 収去品ともにケトコナゾールの2つのピーク存在比は1:1であった. これらの結果より, 収去品中のケト

コナゾールはラセミ体であり, その光学純度は標準品と同一であることが認められた.

ま と め

アトピー性皮膚炎の治療を標榜した無許可医薬品から, 副腎皮質ホルモン剤のプロピオン酸クロバタゾールと抗真菌剤ケトコナゾールを検出した. 本無許可医薬品には, 販売業者から収去した製品と購入者から任意提供された製品があった. これらの同一性を検証するために2成分同時分析のHPLC/PDAによるクロマトグラムのパターン分析を行い, 基剤由来成分あるいは不純物等から各検体間に同一性がある

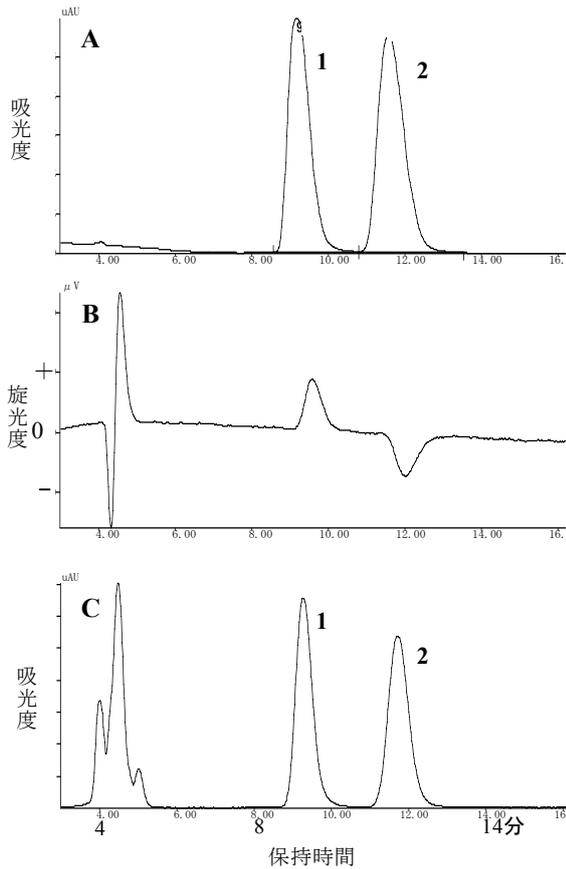


図4. キラルカラムによる収去品中のケトコナゾールのクロマトグラム

- A** : ケトコナゾール標準液, PDA検出器
B : ケトコナゾール標準液, 旋光度検出器
C : 収去品中のケトコナゾール, PDA検出器
1 : (+)-ケトコナゾール
2 : (-)-ケトコナゾール

かを検討した. 加えて光学異性体をもつケトコナゾールについては光学純度を測定し, ケトコナゾール標準品と比較した.

その結果, 収去品と任意提供品のHPLC/PDAのクロマトグラムのパターンに違いは認められず, 同一の製品であることが確認された. さらに国内で承認されているプロピオン酸クロバタゾール含有クリーム, 軟膏3種及びケトコナゾール含有クリーム1種のクロマトグラムパターンを収去品と比較したが同一性は認められず, これらの医薬品を混合した製品ではないことが確認された. 収去品に含有されているケトコナゾール及びケトコナゾール標準品の立体異性体の存在比はいずれも1:1であり, 光学純度に差はないことが認められた.

製品間の同一性の検証が求められた場合, 今回報告したようなパターン分析は有効な方法であると考えている.

(本研究の概要は, 平成16年度地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部第17回理化学研究部会研究会において, 平成17年2月に発表した.)

文 献

- 1) 厚生労働省保健福祉部薬務課: プロピオン酸クロバタゾールを含有する無承認無許可医薬品の販売事例について, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0109/h0907-5.html>, 2004.6.
- 2) 矢野明彦, 豊島 聡, 吉田 正, 他: 免疫学, 179, 2002, 東京化学同人
- 3) <http://www.shunfeng.com.cn/>, 2004.12.
- 4) Liao, H.Y., Shen, F., Hung, L.J.: Yaowu-Fenxi-Zazhi, 22(5), 395-397, 2002