

資 料

薬局から収去した医薬品の定性検査

岩木孝晴, 神山恵理奈, 中村成寿

要 旨

岐阜県内の薬局にて、一般用医薬品「小青竜湯」と粉碎した医療用医薬品「メキタジン錠」を混合した分包品を製造及び顧客に販売していた疑いがあったため、岐阜県は当該薬局から分包品を収去し、当所においてメキタジンの定性検査を実施した。液体クロマトグラフィーによる確認では、試料溶液において、標準溶液のピークと同じ保持時間にピークが検出され、両ピークの吸収スペクトルを比較したところ、同一波長に同様の強度の吸収を認めた。薄層クロマトグラフィーによる確認では、標準原液から得たスポット及び試料原液から得た主スポットの色調及びR_f値は等しかった。これらの検査結果から、収去した検体にはメキタジンが含まれることを確認した。

キーワード：無承認医薬品、定性検査、メキタジン

1 はじめに

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、「薬機法」という。）第14条では、医薬品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならないとしており、この規定に違反する医薬品については、同法第55条第2項において、販売、授与、販売若しくは授与の目的の貯蔵、陳列が禁止されている。

令和4年12月に岐阜県内の薬局にて、アレルギー性鼻炎薬として使われる一般用医薬品「小青竜湯」と粉碎した医療用医薬品「メキタジン錠」を混合した商品を製造し、顧客に販売していた疑いがあり、岐阜県可茂保健所が当該薬局から当該分包品を収去した。厚生労働大臣の承認を受けずに医薬品を製造し、販売することは、薬機法の上記条文の違反にあたることから、岐阜県健康福祉部薬務水道課から当所に対して、当該薬局から収去した分包品に、粉碎した医療用医薬品「メキタジン錠」が含まれているか確認するための定性検査の実施依頼があった。後に、一般用医薬品「小青竜湯」、医療用医薬品「メキタジン錠」の他に、医療用医薬品「ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合錠」も混合していたことが、関係者の報告により明らかとなったが、検査依頼時に含有の疑いがあったメキタジンの定性検査について今回報告する。

2 材料と方法

2.1 試料

岐阜県内の薬局から収去した分包品を検体とした（図1）。本品1包の内容物をふるい（カヤガキ粒度試験器80）にかけ、ふるいを通過した粉末を試料とした。



図1 岐阜県内の薬局から収去した分包品

2.2 標準品及び試薬

メキタジンは東京化成工業製を用いた。アセトニトリル（高速液体クロマトグラフ用）、メタノール（LC/MS用）、トリフルオロ酢酸（高速液体クロマトグラフ用）、酢酸エチル（特級）、ジエチルアミン（特級）は、富士フイルム和光純薬工業製を用いた。

トリフルオロ酢酸試液は、第十八改正日本薬局方に規定するとおり、トリフルオロ酢酸1 mLを水に溶かし、1000 mLとした。

2.3 標準溶液及び試料溶液の調製

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）メキタジン細粒 溶出性 b¹の標準溶液及び試料溶液の調製方法を参考に調製した。

2.3.1 標準溶液の調製

メキタジン約15 mgをとり、メタノールに溶かして、100 mLとし、標準原液とした。標準原液1 mLを量り、メタノールを加えて20 mLとした。この液2 mLを量り、トリフルオロ酢酸試液2 mLを加えて標準溶液とした。

2.3.2 試料溶液の調製

試料約50 mgをとり、メタノールに溶かして、20 mLとした。この液を遠心分離し、上澄液を孔径0.45 μmのメンブランフィルター (PTFE) でろ過した。初めのろ液5 mLを除き、次のろ液を試料原液とし、メタノールで適宜希釈した。この液2 mLを量り、トリフルオロ酢酸試液2 mLを加えて試料溶液とした。

2.4 測定条件

2.4.1 液体クロマトグラフィー

医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック) メキタジン細粒 溶出性 b の試験条件を参考にした。

装置 : Nexera-XR (Shimadzu Corporation)

カラム : InertSustain C18 (4.6×150 mm, 5 μm, GL Sciences)

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 254 nm)

移動相 : トリフルオロ酢酸試液/アセトニトリル混液 (3 : 2)

カラム温度 : 35°C, 流量 : 1.0 mL/min, 注入量 : 20 μL
分析時間 : 20 min

2.4.2 薄層クロマトグラフィー

第十八改正日本薬局方医薬品各条メキタジン純度試験 (2) 類縁物質の試験法を参考にした。

標準原液5 μL及び試料原液35 μLを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板 (Merck TLC Silicagel 60 F₂₅₄ pre-coated plate (0.25 mm)) にスポットした。次に、酢酸エチル/メタノール/ジエチルアミン混液 (7 : 2 : 2) を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を風乾した。これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射し、スポットの色調及びR_f値を比較した。

3 結果

3.1 液体クロマトグラフィーによる確認

検体1包中の内容物は、図1のとおり褐色の顆粒が大部分を占め、わずかに粉末が混在していた。褐色の顆粒は、その形状や特異なおいがあったことから、小青竜湯と推測された。なお、メキタジン錠は白色の素錠である。液体クロマトグラフィーによりメキタジンを確認するにあたり、小青竜湯中の成分ピークが、メキタジンのピークと重なり、妨害することが懸念されたため、ふるいがけを行った。

検体1包の内容物の重量を測定したところ2.764 gであり、ふるいを通過した粉末は、0.068 gであった。ふるい上に残ったのは褐色の顆粒であった (図2左)。ふるいを通過した粉末は、白色ではなく褐色の粉末であった (図2右)。これは、褐色の顆粒が分包紙内で細かく粉砕されたものが混在しているためと考えられ、ふるいがけにより褐色の顆粒と白色の粉末を完全に分離することは困難であった。よって、ふるいがけにより得られた粉末を試料とした。

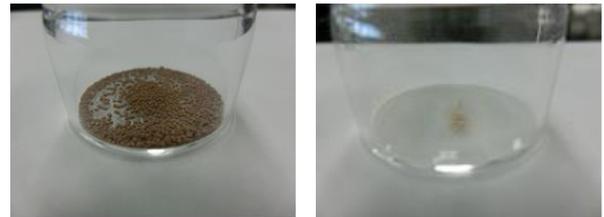


図2 ふるい上に残った褐色顆粒 (左)
ふるいを通過した粉末 (右)

分析を行ったところ、試料溶液において、標準溶液のピークと同じ保持時間8.1分に主ピークが検出された (図3 a, b)。試料溶液のクロマトグラムでは保持時間約2~5.5分に微小なピークがいくつか見られたが、それ以降のベースラインはフラットであった。

標準溶液のピークから得られた吸収スペクトルと、試料溶液の主ピークから得られた吸収スペクトルを比較したところ、いずれも253 nm及び304 nmに吸収極大を示し、同一波長に同様の強度の吸収を認めた (図3 c, d)。

3.2 薄層クロマトグラフィーによる確認

液体クロマトグラフィーによる確認に加えて、薄層クロマトグラフィーによる確認を実施した。まず、標準原液及び試料原液をそれぞれ5 μLずつ薄層板にスポットし、展開前に紫外線を照射したところ、試料原液のスポットが薄く、不明瞭であった。試料原液中のメキタジン含有量が少ないことが考えられたため、試料原液のチャージ量を35 μLに設定し、薄層板にスポットした。

展開溶媒を用いて、薄層板を展開後、風乾させ、紫外線を照射したところ、標準原液及び試料原液から得た主スポットはいずれも青紫色であり、R_f値はそれぞれ0.61, 0.62と、概ね同等であった (図4)。試料原液には主スポットを妨害するスポットはみられなかった。

4 考察

液体クロマトグラフィーによる確認では、試料溶液において、標準溶液におけるピークと同じ保持時間にピークが検出され、両ピークの吸収スペクトルを比較したところ、同一波長に同様の強度の吸収を認めた。

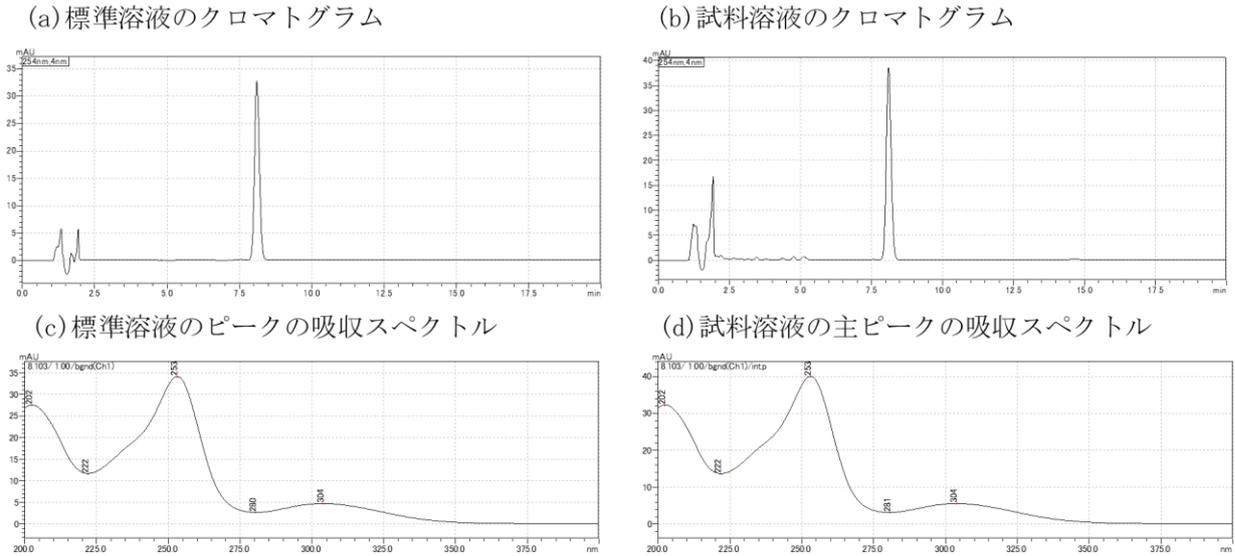


図3 液体クロマトグラフィーによる確認

薄層クロマトグラフィーによる確認では、標準原液から得たスポット及び試料原液から得た主スポットの色調及び R_f 値は等しかった。これらの検査結果から、収去した検体にはメキタジンが含まれることを確認した。

5 まとめ

岐阜県内の薬局から収去した分包品の定性検査を実施した。検査結果から、収去した分包品にはメキタジンが含まれていることを確認した。

分包品は製造販売承認を受けることなく違法に製造された製品であり、これを顧客に販売していたことから、服用により健康被害が発生する恐れがあった。健康被害の発生を防止するために、違法な製品を早急に排除しなければならないが、その事実の裏付けとなる検査結果の迅速な報告が求められる。

今回のように前例がなく、突発的な検査依頼に対応するために、定性試験の実施内容の設定から、試薬の調達、測定、結果の報告までを部内で分担、協力することにより短期間で検査結果の報告を行った。

今後も引き続き、検査体制を維持することで保健衛生の向上に寄与したい。

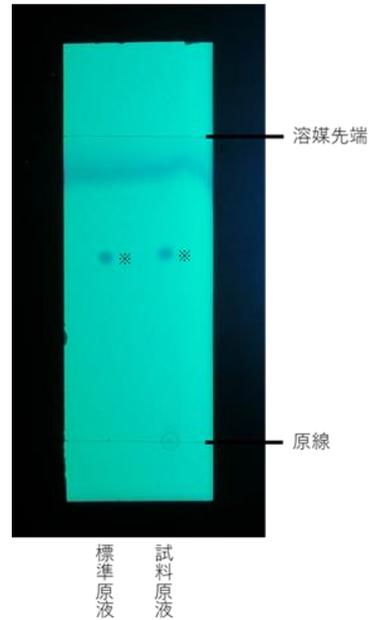


図4 薄層クロマトグラフィーによる確認

文 献

- 1) ジェネリック医薬品品質情報検討会 医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック)
http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/m/o_Mequitazine_Fgr-Tab_01.pdf

Qualitative test of medicines collected from a pharmacy

Takaharu IWAKI, Erina KOHYAMA, Shigehisa NAKAMURA

Gifu Prefectural Research Institute for Health and Environmental Sciences:
 1-1, Naka-fudogaoka, Kakamigahara, Gifu, 504-0838, Japan