

偽物の発見 — ラマンイメージングによる偽造医薬品の特定

化学

偽造品との闘い

偽造医薬品が増加している。

以前は発展途上国だけの問題と考えられていたが、オンライン薬局が増えていることに加え、手頃な価格の医薬品には需要があることから、偽造医薬品は先進国にとっても脅威になってきた。

偽造医薬品はトレーサビリティが皆無またはそれに近い状態であり、安全性や有効性、基準製品との同等性に対する保証が一切ない。このような医薬品は、最良目に見ても、疑うことを知らない患者に誤った希望を与えるプラセボでしかなく、最悪の場合には、重大な健康リスクを伴い、患者の死亡や緊急事態を招いてきた。

偽造医薬品の特定には、規制当局だけでなく、製薬会社も注目の度合いを強めている。その背景には、ブランド名を装った粗悪偽造品によってブランドイメージが悪化し、利益を逸失しているという実態がある。



純正テノミン(左)と偽造テノミン(右)

偽造品の特定にラマンイメージングを用いる理由

ラマン分光測定は、賦形剤グレードや塩形態など、化学構造のよく似た材料を低濃度でも区別できる。IR 分光などの従来技術でここまで区別することは、なかなかできない。この特異性により、ラマン分光は、基準製品とよく似た成分を使用することの多い偽造品の特定に非常に適している。正確に区別できるという点が鍵である。

ラマンイメージングは、錠剤など、複雑に混ざり合った材料の化学マップを高解像度(ピクセルあたり $1\mu\text{m}^2$)で生成できる高感度の技術である。ラマンイメージ、つまり「マッピング」により、化学成分の違いだけでなく、偽造品を特定する上で重要な製剤の微細構造の違いも調べられる。

偽造テノーミン錠の識別

はじめに

レニシヨーは、英国の De Montfort 大学の Leicester School of Pharmacy との共同で、英国、サウジアラビア、ネパール、パキスタン製のテノーミン錠剤 4 種に関する研究を実施した。

テノーミンは、心疾患の治療に使用されるベータ遮断薬であるアテノロールのブランド名である。大半の薬物と同様、過剰に摂取すると危険である。心血管系に作用する薬剤であることから、患者の安全のためには、正しい用量が確実に送達されることが重要である。過剰摂取の症状としては、低血圧誘発ショックと急性心不全がある。

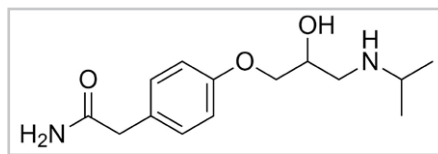
製薬業界において、医薬品は開発と製造の全体にわたって広範なテストを受け、全バッチの錠剤ひとつひとつが正しい用量を一貫して患者に確実に送達する必要がある。偽造医薬品の場合には、製品の安全性と有効性に関する保証が一切ない。

結果

レニシヨーの RA802 製薬用分析装置を使用して、この 4 種の錠剤を分析した。そのためまず、RA802 によって錠剤から数千のラマンスペクトルを短時間で収集した。

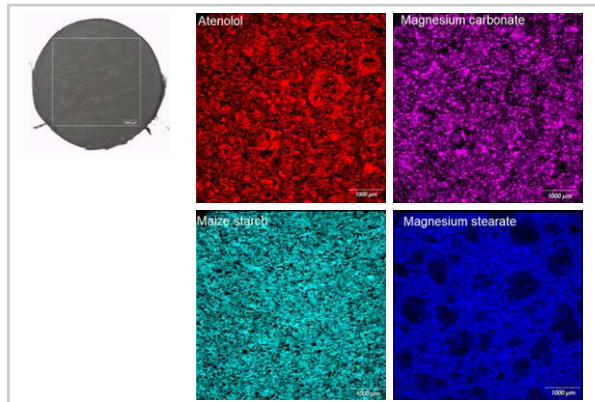
収集されたラマンスペクトルを、統計的手法を用いて分析し、分析領域全体から得られた波形の異なるスペクトルを、異なる化学種とみなして分離した。次に、分離したこれらのスペクトルをデータベースと照合して、錠剤内の成分を特定した。

特定された成分は、ソフトウェアで個別に異なる配色で表せる。それぞれの色が異なる配合成分に対応する。次にソフトウェアは、これらのイメージを用いて、イメージに基づいた粒子統計データと、参照スペクトルから想定される寄与度に基づいた錠剤濃度の半定量的データを生成する。

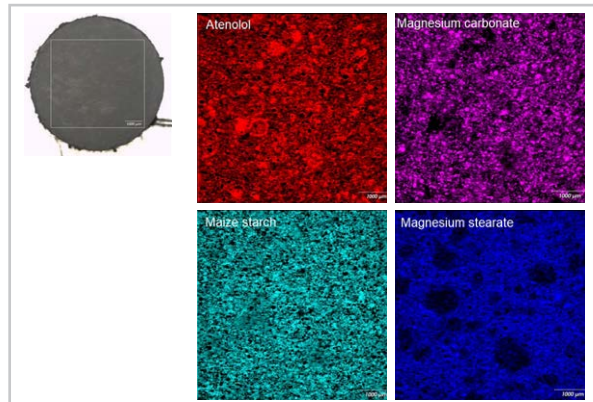


アテノロール(テノーミン)の分子構造

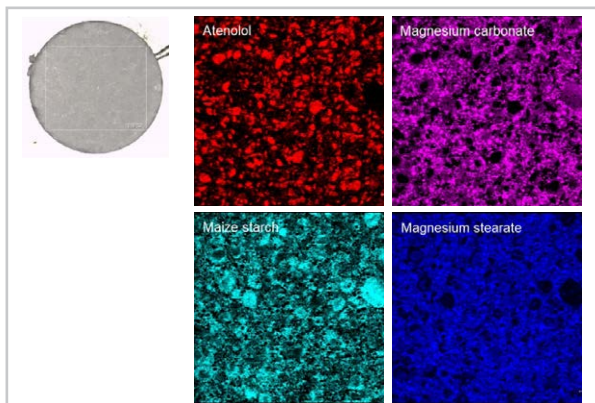
錠剤コア



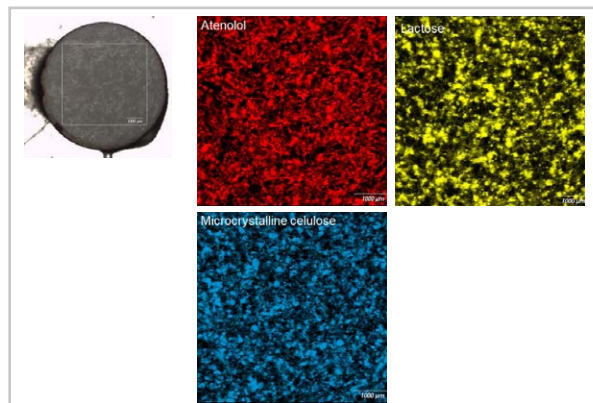
サウジアラビアのテノーミン



英国のテノーミン



ネパールのテノーミン



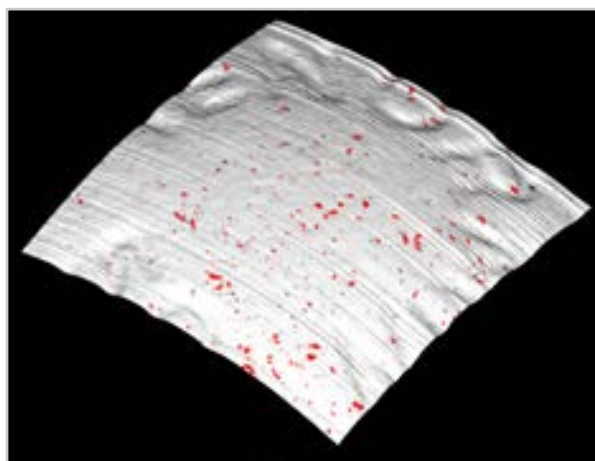
パキスタンのテノーミン



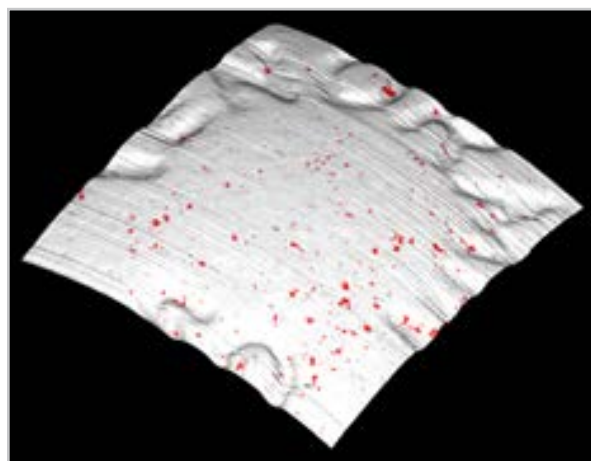
レニシヨー RA802 製薬用分析装置

錠剤の製造国	成分	推定濃度 (%)
サウジアラビア	アテノロール	77.20
	炭酸マグネシウム	15.43
	ステアリン酸マグネシウム	2.98
	トウモロコシ澱粉	4.38
英国	アテノロール	76.47
	炭酸マグネシウム	15.40
	ステアリン酸マグネシウム	3.33
	トウモロコシ澱粉	4.80
ネパール	アテノロール	70.34
	炭酸マグネシウム	19.51
	ステアリン酸マグネシウム	4.50
	トウモロコシ澱粉	5.65
パキスタン	アテノロール	82.39
	ラクトース	2.40
	マイクロクリスタリンセルロース	15.21

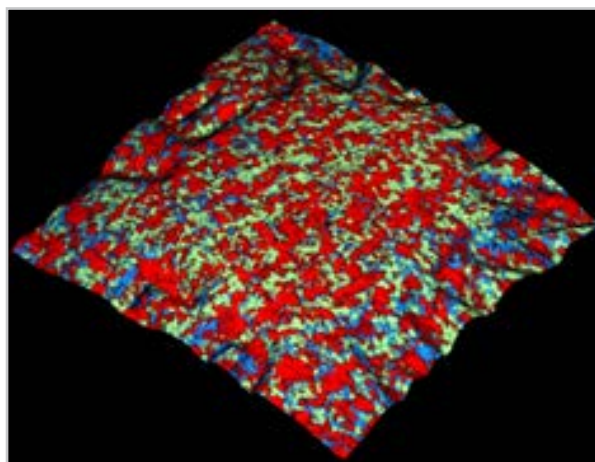
錠剤コーティング



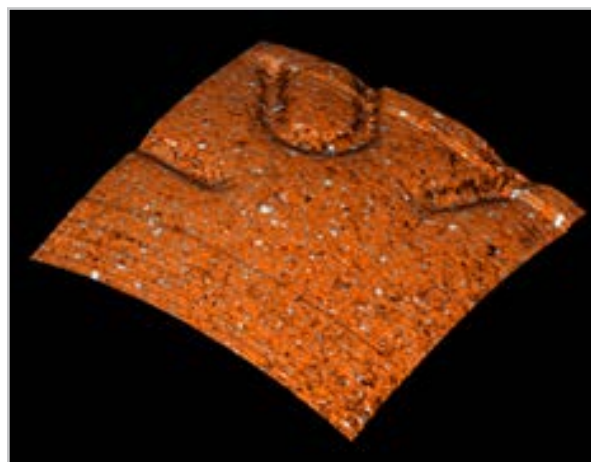
サウジアラビアのテノーミン



英国のテノーミン



ネパールのテノーミン



パキスタンのテノーミン

記号解説: アナターゼ - 白、アテノロール - 赤、トウモロコシ澱粉 - 青、MgCO₂ - 薄緑、オレンジ 2 - オレンジ

特定された成分			
サウジアラビア	英国	ネパール	パキスタン
アナターゼ(二酸化チタン)	アナターゼ(二酸化チタン)	アテノロール	アナターゼ
アテノロール	アテノロール	炭酸マグネシウム	オレンジ 2
		トウモロコシ澱粉	

考察

英国およびサウジアラビア

4 種のテノーミン錠剤のうち、英国とサウジアラビアの錠剤は、質的にも量的にも類似しているようである。成分（アテノロール、炭酸マグネシウム、とうもろこし澱粉、ステアリン酸マグネシウム）が同じで濃度もほぼ同じであることが、ラマンデータからわかる（表 1）。各錠剤の成分イメージは視覚的にも似ており、製剤の微細構造にも高い類似性が見られる。また、コーティングに含まれているアナターゼとアテノロールという成分も同じである。このことから、英国とサウジアラビアのテノーミンは、メーカーこそ違う可能性があるが、ともに同じ製造工程に従っていると推定できる。どちらの錠剤も本物のようである。

ネパール

ネパールのテノーミン錠剤には、英国およびサウジアラビアの錠剤と同じ成分が含まれているが、ネパールの錠剤は、API の濃度推定値が約 7% 低く（表 1）、3 種類の賦形剤（炭酸マグネシウム、トウモロコシ澱粉、ステアリン酸マグネシウム）の濃度が高いようである。さらには、微細構造が英国やサウジアラビアのテノーミンと大きく異なる。ステアリン酸マグネシウム成分は概ね似ているように見えるものの、アテノロール、炭酸マグネシウム、およびトウモロコシ澱粉成分の分布状態が悪いようで、材料が大きな凝集体を形成している。対照的に、英国およびサウジアラビアの錠剤は、粒径が小さく、より均一に分布しているように見えた。

ただし、この錠剤が偽造品であることを示す最も顕著な表徴は、錠剤のコーティング、すなわちコーティングの欠落である。錠剤の表面には、錠剤のコアとまったく同じ成分が含まれており、ステアリン酸マグネシウムのみ欠落している。濃度が低すぎて表面で検出できないのかもしれない。この混合粉末は、コーティングされずに圧縮されたように見える。コーティングが薬物の放出、つまり分解防止に効果があるとすれば、コーティングされてない状態だと、薬物の放出のされ方が異なったり、成分が分解したりして、患者に正しい用量が送達されない可能性がある。

パキスタン

パキスタンのテノーミンが偽造品であることは明らかである。この錠剤にだけ、2 種類の異なる賦形剤（ラクトースと微結晶セルロース）が含まれており、どちらも、英国、サウジアラビア、ネパールのテノーミンに含まれる 3 種類の賦形剤（炭酸マグネシウム、トウモロコシ澱粉、ステアリン酸マグネシウム）とは適合しない。パキスタンのテノーミンは、アテノロールの濃度が英国およびサウジアラビアの錠剤の濃度よりも約 5% 高く（表 1）、英国およびサウジアラビアの錠剤（5% 前後のトウモロコシ澱粉）と比べると、崩壊剤（15% の微結晶セルロース）が多く含まれている。その上、錠剤コーティングの大半がオレンジ 2（アゾ染料）で、アナターゼはほんのわずかである。

この錠剤は、溶解の仕方が異なると予想され、基準製品とは異なる生物学的利用能プロファイルを示し得ることから、誤った用量が送達される可能性がある。パキスタンのテノーミンについては、包装も疑わしいものだった。箱には、アストラゼネカと ICI のブランドを冠しており、製品の真正性に対する疑念が深まった。

結論

英国とサウジアラビアの錠剤は、どうやら本物のようである。ネパールとパキスタンの錠剤は、偽造品である可能性が高いということがわかった。質的データと半定量的データの組み合わせにより、英国とサウジアラビアのテノーミン錠は一貫性が高いのに対し、ネパールの錠剤は微細構造が異なり、パキスタンの錠剤は組成が異なることが確認された。本ホワイトペーパーは、偽造医薬品の特定におけるラマンイメージングの威力を示すものである。

謝辞

サンプルと補足情報を提供して下さった De Montfort 大学 Leicester School of Pharmacy の Rachel Armitage 氏にお礼申し上げます。

レニショー：ラマンのイノベーター

レニショーは、高速化学イメージングテクノロジーを搭載したコンフォーカルラマンマイクロスコプ、専門分析装置、走査型電子顕微鏡および原子間力顕微鏡用インターフェース、分光用固体レーザー、そして最先端冷却 CCD 検出器などさまざまな高性能分光関連製品を製造しています。

広範な領域と用途において最高レベルのパフォーマンス、感度、そして信頼性を提供するレニショーの製品は、お客様のニーズに合わせて設計されているため、非常に難しい分析でも自信を持って行っていただけます。

世界各国のレニショー現地法人および販売代理店のネットワークを通して、優れたサービスとサポートをお客様に提供いたします。

詳細については、www.renishaw.jp/chemicals をご覧ください。

資料も各種用意しております。詳細については、最寄のレニショーオフィスまでお問い合わせください。

レニショーでは、本書作成にあたり、細心の注意を払っておりますが、誤記等により発生するいかなる損害の責任を負うものではありません。

© 2020 Renishaw plc 無断転用禁止

仕様は予告なく変更される場合があります。

RENISHAW および RENISHAW ロゴに使用されているブロープシンボルは、英国およびその他の国における Renishaw plc の登録商標です。

apply innovation ならびにレニショー製品および技術の商品名および名称は、Renishaw plc およびその子会社の商標です。

本文書内で使用されているその他のブランド名、製品名は全て各々のオーナーの商品名、標準、商標、または登録商標です。