

Nutrition 社, U.S.A.) があつたのでいずれも購入対象とした。

Nootropil®及びNootropyl® 37 サンプル (25 サイト)、PIRACETAM BIOGARAN® 3 サンプル(2 サイト、Nootropyl と共通)、並びに Piracetam 1 サンプル (1 サイト)、計 41 サンプル (26 サイト) を購入した。このほか 1 サイトは未着であった。

入手した 41 サンプルは製造販売者と製造販売国により 6 種類に分かれた(表 5)。

1) UCB 社製 Nootropil®及びNootropyl®

UCB 社の Nootropil®及びNootropyl® 37 サンプルは製造国により 4 種類あつた。即ち、①スペイン製 Nootropil®: 22 サンプル②タイ製 Nootropil®: UCB S.A. とライセンス契約している OLIC(Thailand) 社製、12 サンプル ③ベルギー製フランス販売 Nootropyl®: 2 サンプル ④インド製 Nootropil®: 1 サンプルであつた。

2) BIOGARAN 社製 PIRACETAM BIOGARAN®

BIOGARAN 社 (フランス) の製造販売する後発品 PIRACETAM BIOGARAN® を 3 サンプル入手した。3 サンプルとも同一製品であつた。

3) Smart Nutrition 社製 Piracetam

Smart Nutrition 社 (アメリカ) の栄養補助食品 Piracetam は 1 サンプルのみ入手した。

3. 観察試験

(1) 外観観察

1) UCB 社製 Nootropil 及び Nootropyl

①スペイン製: 商品名 Nootropil、800mg 橙色錠剤、PTP、60 錠/箱②タイ製: 商品名 Nootropil、800mg 橙色錠剤、PTP、30 錠/箱 ③ベルギー製 フランス販売: 商品名 Nootropyl、800mg 白色錠剤、PTP、45 錠/箱 ④インド製: 商品名 Nootropil、800mg 白色錠剤、PTP、30

錠/箱であつた。

2) BIOGARAN 社製 PIRACETAM BIOGARAN®

商品名 PIRACETAM BIOGARAN®、800mg 白色錠剤、45 錠/ボトルであつた。

3) Smart Nutrition 社製 Piracetam

商品名 Piracetam、800mg 白色カプセル、60 錠/ボトル(図 1)であり、ボトル側面に dietary supplement と表記されていた。(表 5)

(2) 添付文書の有無と言語

添付文書はほぼすべてのサンプルに添付されていたが、入っていないものが 2 サンプルあつた。インド UCB 社製 Nootropil®、アメリカ Smart Nutrition 社製 Piracetam である。

添付文書の言語はスペイン語 22 サンプル (図 2)、タイ語と英語 12 サンプル (図 3)、フランス語と英語 2 サンプル、フランス語 3 サンプルであり、すべて製造販売国の言語によつた。(表 5)

(3) 発送国と発送者

発送国は 7 カ国で、香港発 20 サンプル (48.8%)、タイ 12 サンプル (29.3%)、カンボジア 5 サンプル (12.2%)、インド・日本・イギリス・アメリカ各 1 サンプル (2.4%) であつた。発送者は合計 12 社で、タイが 5 社、カンボジアが 2 社、香港・インド・日本・イギリス・アメリカ各 1 社であつた。26 の輸入代行業者が 12 の発送者に発注している。1 社で 10 の輸入代行業者からの注文に応じている発送者もいた。(表 6)

タイの発送者は公認の販売者であつたが、それ以外の国の発送者に関しては製造販売者が認知している者ではなかつた。

(4) 発送者の取扱い製品

自国で製造のあるインド、タイ及び米国の発送者は自国製造者による製品を発送した。自国で製造していないカンボジア、香港、日本、英国の発送者は他国で製造された製品を送付した。

d社とg社はベルギー製フランスUCB社販売 Nootropyl 及び BIOGARAN 社製 PIRACETAM BIOGARAN®を取り扱っていたが、これ以外の10社は一品目だけ扱っていた。(表6)

(5) 日本語説明書 (表6)

先発品の Nootropil には26サンプルになんらかの日本語説明書が同封されていた。15サンプルには同封されていなかった。説明書は3種類あった:①簡単な用法と作用の説明書(図3-2)。②概要、効果、使用方法、注意、相互・副作用の簡単な説明書(図2-2)。③効能・効果、作用、注意事項、副作用、禁忌の詳しい説明があり、用法は「医師の指示に従って使用すること」とある(図3-3)。

日本語説明書は、同一製造国の同一製品であっても発送者ごとに、異なるものが挿入されていた。即ち OLIC(Thailand) Limited 製 Nootropil 12サンプルのうちu社発送品のみ①型日本語説明書(4サンプル)、w社発送品には③型(1サンプル)が挿入されていた。n社、o社、u社発送品(各2サンプル)並びにq社発送品(1サンプル)には説明書は挿入されていなかった。また、スペインUCB社製 Nootropil の香港i社発送品には②(20サンプル)、日本x社発送品にも②(1サンプル)が同封されていた。英国l社発送品には日本語説明書はなく、スペイン語添付文書の英語訳が挿入されていた。

先発品と後発品それぞれ1製品を発送してきたカンボジアのd社とg社からは日本語説明書は挿入されていなかった。

日本語説明書の種類は添付文書に依って決まるものではなく、また、どれも添付文書の翻訳ではなかった。(表7)

(6) 税関申告書の表記

送付品の税関申告書の表記は「Supplement」が32サンプル(78.0%)、Nootropil、Cadeau(贈り物(仏))及び無表記が各2サンプル(各

4.9%)、VITAMINS、Pharmaceutical Compliments 及び Spare parts が各1サンプル(各2.4%)であった。正しく商品名を表記していたのは Nootropil 2 サンプル(4.9%)のみであった。

(7) バッチ番号・ロット番号、製造日、使用期限の記載

バッチ番号・ロット番号は1サンプル(Smart Nutrition 社製 Piracetam)を除いては記載があった。製造日はタイ製 Nootropil (12サンプル)及びインド製 Nootropil (1サンプル)にのみ記載されていた。使用期限は全てのサンプルに記載があった。すべて使用期限内であった。

4. 真正性調査

UCB社及びBIOGARAN社から回答を得た。Smart Nutrition社から回答は得られなかった。

1) Nootropil® または Nootropyl®

質問書とともに送付したサンプルはすべてUCB社製であることが確認された。

2) PIRACETAM BIOGARAN®

質問書とともに送付したサンプルはいずれもBIOGARAN社製であることが確認された。

5. 製造販売者及び医薬品の合法性

1) UCB社及びNootropil® または Nootropyl®

スペイン、ベルギー及びインドのUCB社及びタイのOLIC(Thailand)Limitedはそれぞれの薬事当局から製造販売業許可を得ている。GMPの認証も受けている。

Nootropil® または Nootropyl®は、処方せん薬として承認を受けており、この4カ国でOTCとして承認されている国はない。タイは薬剤師による調剤が必要な医薬品として承認してい

る。

2) BIOGARAN 社と PIRACETAM BIOGARAN® の合法性

BIOGARAN 社は製造国薬事当局により GMP を与えられた製造工場で製造しており、製品は処方せん薬として販売承認をうけている。

輸出用と国内用は同じ製造基準で製造している。

3) Smart Nutrition 社及び Piracetam の合法性

アメリカでは Dietary Supplement の製造会社は FDA に登録する必要がある。FDA は Piracetam を栄養補助食品として認めず、新医薬品成分と判断した。即ち「ピラセタムは 21U.S.C. 321 (ff) (3) (B) ダイエットサプリメントの定義から除外される。臨床試験を必要とする新医薬品 (IND) として承認されるべきもの」と位置づけた。³⁾ 医薬品として承認申請されておらず、米国では Piracetam は販売されていない。(表 7)

6. インターネット販売及び医薬品の輸出に関する各国規制

スペインとタイ、米国から回答が得られた。

1) 医薬品のインターネット販売

〈スペイン〉

医薬品のインターネット販売に対する規制はないが、処方せん薬のインターネット販売は禁止されている。

〈タイ〉

タイ国内で医薬品を販売するには医薬品販売許可が必要である。医薬品販売を目的とした広告はタイ FDA による許可が必要である。従ってインターネットのアドレスが医薬品販売許可と広告許可を受けてい

なければ違法である。

〈米国〉

医薬品のインターネット販売に対する特別法はないが、Can-Spam Act of 2003 やインターネットに関連する他の法律が適用される。連邦法に加え、個々の州において医薬品 (処方せん薬及び OTC 薬) の販売・流通に関心を有する米国企業に対して法律を制定している。

2) 医薬品の輸出規制

〈スペイン〉

流通業者による医薬品輸出に対する規制はあり、国内販売と同じ基準で規制されている。

〈タイ〉

タイ FDA は流通業者による医薬品輸出を管理する特別な規制はない。しかし、タイ国内の製造者は GMP を満たしている必要がある。

〈米国〉

医薬品の輸出は製品による。連邦法及び州法に従う必要がある。医薬品の連邦法は Food Drug Cosmetic Act 及び関連法令である。

D. 考察

本研究では、スマートドラッグとして流通しているピラセタム製剤を、インターネット上の個人輸入代行業者を介して購入することにより、個人輸入医薬品の保健衛生上の問題について評価した。最大の問題は製造販売国で禁止されている製品 (栄養補助食品 Piracetam) が輸入されたことであった。また、処方せん確認がなく、記載者不明の日本語説明書の同封など、適正使用は困難と思われる。

1) 禁止品の流通

Smart Nutrition 社の Piracetam のボトル上の表示は「Dietary Supplement」であったが、米国では栄養補助食品 としては認められず、医薬品に分類された。また、米国で医薬品としての承認はない。³⁾

作用が強く医師等の指導のもとに使用する必要のある処方せん医薬品をサプリメントとして販売し、素人が安易に服用することは、きわめて危険である。Smart Nutrition 社からの製品には添付文書はついていない。自国内では販売が認められていない製品を国際的に流通させてしまうことこそが、ネット販売の最も危険な側面である。

2) 適正使用の問題

ピラセタムは記憶障害、眩暈、注意力、集中力の低下、情緒不安定等の改善の適応でヨーロッパ、中近東、中南米、アジア諸国等 80 カ国で承認され、また、ベルギー、ドイツ、イギリス等 9 カ国ではミオクローヌスに対する効能が承認されている。⁴⁾

今回調査したピラセタム製剤の製造販売国ではいずれも処方せん薬（タイは薬剤師調剤薬）に指定しており、一般用として販売を認めていなかった。しかし、購入にあたり、処方せんを要求されたことはなく、米国 GAO の調査と一致した。⁵⁾ ピラセタムは脳出血患者や腎障害者には禁忌であり警告も付されており、医療専門家の指導助言なく素人判断で使用することは危険である。⁶⁾

使用方法については、製造販売国の添付文書がそのまま同封されており、それを見るようにとのことと推察されるが、専門的内容が製造販売国の言語で記載され、日本の注文者が理解できるとは限らない。さらに記載者不明の日本語説明書が同封されているものも 36 サンプル

(48.6%) 存在した。これは発送者により一定であることから発送時に挿入されたと推察されるが、その内容は、要約された不十分なものや、効果・用法・注意などの記載が本来の添付文書の内容とは異なるものであった。

一方、添付文書も日本語説明書も一切添付されていないものもあり（インド発 Nootropil 及び米国発 Piracetam）、これも適正使用の徹底は困難である。

薬事法では未承認薬の広告は一切認められていないにも関わらず、効能効果を明示または暗示している輸入代行サイトが多いが、それらのサイトでは記憶力を強めるなど効果をアピールする記載はあっても禁忌や使用上注意が必要なことには触れられていない。また、医師等の助言下に使用するよう記載があったものも 26 サイト中 12 サイト (46.2%) であり、不適正使用を促進する恐れが大きいと危惧される。

このように、専門家の指導や情報を十分得ないで未承認医薬品を個人輸入すると適正に使用できない虞が大きいことが明らかになった。

なお、副作用が生じても、一般人の個人輸入は適正使用されたと認められないので、医薬品医療機器総合機構による副作用被害救済制度の対象にもならないことを消費者は認識すべきである。

3) 偽造品の混入の可能性

今回入手した製品は、Smart Nutrition 社を除く製造販売者からは全て真正品であるとの回答を得た。WHO はインターネットの住所隠匿サイトから購入した医薬品は 50%以上が偽造品であったと公表している。⁷⁾ 偽造品の発生頻度に大きな違いがあるが、今回の調査は販売サイトではなく輸入代行サイトに発注したこ

と、セキュリティを下げるサイトは対象外としたこと、また住所の記載がなかったのは3サイト(11.5%)のみであったことなど入手条件が異なっている。従って、今回の知見がWHOの公表を否定する根拠とはならないと考える。実際、筆者によるHIV自己検査キットの個人輸入では偽造品が混入していた(13%)。⁸⁾

また 製品の製造国は5カ国に及び、同じ医薬品を発注しても入手製品や流通経路は多様であり、偽造品の混入する余地は十分ある。

4) 製品の発送者

製造段階では許可を得た製造販売業者がGMPを遵守して製造し、製品の製造販売承認も取得されていることが確認できた(但し栄養補助食品 Piracetam を除く)。しかし、発送者についてはタイ公認の販売者以外は、製造販売者も把握しておらず、その実態が不明である。

製品の選択や発送方法は専ら発送者に依存する。また、発送者こそが、処方せんを確認せずに処方せん薬を直接消費者に送付している。数社の輸入代行者が一つの発送者に発注している集中が認められ、中には国内から未承認薬を配送した薬事法抵触の発送者もいた

また、通関時に確認される税関申告書の内容表記は、ほとんどが「サプリメント」など医薬品と分からない記載あるいは無表記であり、内容物が医薬品と分かるものは5%に満たない状況であった。これでは通関時の確認が困難である。このような表記も発送者に依るものである。医薬品個人輸入の保健衛生の確保には発送者の役割が極めて大きく、その実態と発送国の医薬品規制状況を調査する必要がある。

E. 結論及び今後の課題

今回の調査で入手したサンプルには、米国で

不許可のダイエットサプリメントが含まれており、個人輸入の危険性が際立った。これ以外のサンプルは免許を受けた製造販売業者により製造された合法的な医薬品であったが、製造販売国は5カ国で7カ国の発送業者によって配送され、流通の多様性が明らかとなった。このことは偽造薬の混入や品質確保に不安の余地が残る。また、処方箋薬であっても処方箋の確認もなく、使用法についても十分説明されず、健康被害に結びつく虞は大きい。

今後、入手品の化学的品質を検査しさらに、実態把握に努める。また、発送業者の実態、発送国の規制を調査し改善に向け協力を得ることが医薬品の個人輸入の保健衛生の確保には不可欠である。

消費者にはこのような危険を孕む実態を周知し、一般人が医薬品の個人輸入を気安く行わないよう啓発教育することが必要である。

F. 謝辞

調査にご協力いただきましたスペイン、タイ、アメリカの薬事当局及び、UCB社、BIOGARAN社に深謝いたします。

G. 参考文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 平成18年9月1日 医薬品や化粧品などの個人輸入について
- 2) 三賀史樹, 野村総一郎, インターネットを介した薬物販売の問題点; 最新精神医学, 7巻5号2002年9月
- 3) Consumer Safety Officer. (2004) "75-Day Premarket Notification of New Dietary Ingredients -Piracetam-

Memorandum, Department of Health and Human Services

4) 新医薬品第二調査会 平成 11 年 4 月 25 日
調査報告書

5) United States General Accounting Office(2004) “INTERNET PHARMACIES, Some Pose Safety Risks for Consumers”
GAO-04-820

6) UCB, Nootropyl®800mg, leaflet revised 16
June 2004

7) WHO (2006) “Counterfeit medicines an update on estimates 14, Nov 2006 .,” Fact sheet No. 275.

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en>


8) 木村和子、奥村順子、徳田貴裕、本間隆之、
「HIV 自己検査キットの流通実態に関する調査研究」厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究 平成 18 年度研究報告書、主任研究者 今井光信、119-165、2007 年 3 月 31 日発行

図 1. Smart Nutrition 社製栄養補助食品 Piracetam^a



a 米国で栄養補助食品として認められていない。

図 2. スペイン製 Nootropil® の添付文書



Lea toda el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
Este medicamento se le ha recetado a Ud. personalmente y no debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es Nootropil 800 comprimidos y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Nootropil 800 comprimidos
3. Cómo tomar Nootropil 800 comprimidos
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nootropil 800 comprimidos

Nootropil 800 comprimidos con cubierta particular.
Piracetam (D.C.I.)

El principio activo es Piracetam (D.C.I.) 800 mg.
Los demás componentes son: metacelulosa 5000, sílice coloidal, estearato de aluminio, hipromelosa (K100), dióxido de titanio (E 171), amoníaco anhidro S.F. 110, macrogol 400, talco.

Tiempo de la Autorización de Comercialización y Fabricación:
UCB Pharma, S.A.
C/S. Ramón y Cajal, 6
08750 Molins de Rei (Barcelona)

1. QUÉ ES NOOTROPIL 800 COMPRIMIDOS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Nootropil 800 comprimidos es una sustancia nootrópica, sin efectos suzeto o psicoestimulantes, indicada para el tratamiento de trastornos de la atención y de la memoria, dificultades en la actividad catalítica y de adaptación al entorno, que acompañan a los estados de deterioro mental debido a una enfermedad cerebro-degenerativa relacionada con la edad.
También está indicada para el tratamiento de los trastornos conductas.

Envase: los comprimidos se acondicionan en blister de PVC/Aluminio y se presentan en envases de 20, 60 ó 500 comprimidos.

2. ANTES DE TOMAR NOOTROPIL 800 COMPRIMIDOS

No tome Nootropil 800 comprimidos
Si es hipersensible al piracetam o a alguno de los componentes de la especialidad.
Si padezca una hemorragia cerebral.
Si padezca insuficiencia renal terminal.

Tenga especial cuidado con Nootropil 800 comprimidos
Si padece problemas de riñón se administrará una dosis más pequeña de acuerdo con la gravedad de los problemas de riñón, a dosis o tomar se la indicará su médico.
Debe evitarse la retención brusca del tratamiento en pacientes mioclónicos, ya que puede provocarse una crisis mioclónica o generalizada.

Embarazo:
Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento. Aunque no se han descrito efectos adversos en los estudios realizados con animales se debe evitar tomar Nootropil 800 comprimidos durante el embarazo. Si toma Nootropil 800 comprimidos de forma accidental no se espera que el feto se vea afectado.

Lactancia:
Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento. Deberá evitarse el uso de Nootropil 800 comprimidos durante el período de lactancia o bien se deberá suspender la lactancia durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas:
Teniendo en cuenta los posibles efectos adversos observados con Nootropil 800 comprimidos, es posible que afecten la capacidad para conducir y utilizar máquinas lo cual deberá tenerse en cuenta.

Anzianos:
En pacientes ancianos se recomienda visitar regularmente al médico para que le indique la dosis correcta.

Información importante sobre alguna de las componentes de Nootropil 800 comprimidos:
Este medicamento contiene Amoníaco anhidro S como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma, especialmente en prácticas alérgicas o ácido acético salicílico.

Toma de otros medicamentos:
Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Solamente se ha descrito un caso en el uso de Piracetam y extractos de hormonas tiroideas (T3 + T4) a la vez ha dado lugar a confusión, inestabilidad y trastornos del sueño.

Hasta la fecha no se han detectado más interacciones con otros medicamentos.

3. CÓMO TOMAR NOOTROPIL 800 COMPRIMIDOS

Tome siempre la dosis de Nootropil 800 comprimidos que le haya recetado su médico. Si no está seguro consulte a su médico o farmacéutico. Nootropil 800 comprimidos se administran por vía oral, y pueden tomarse con o sin comida. La dosis normal es:

Muy raramente, se ha informado de dolor local, trombocitopenia, febra o disminución de la presión arterial.

Si aparece alguno de estos efectos adversos, por favor, informe a su médico para que evalúe la severidad del efecto adverso y decida si es necesario tomar alguna medida al respecto.

Si aparece efectos adversos no mencionados en este prospecto, consulte por favor a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE NOOTROPIL 800 COMPRIMIDOS

Mantenga Nootropil 800 comprimidos fuera del alcance y de la vista de los niños.

No se precisan condiciones especiales de conservación.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el empaque exterior y en el blister.

Otras presentaciones:
Nootropil 1200 comprimidos. Envase con 60 comprimidos.
Nootropil 20% solución. Envase con frasco de 100 ml de solución.
Nootropil 3 g inyectable. Envase con 6 ampollas y en vaso clínico con 50 ampollas.

Este prospecto fue aprobado en Diciembre de 2002

(表) 11-N00-06-(a) ③

by UCB Pharma, S.A.

(裏) 11-N00-06-(a) ④

図 2-2. スペイン製 Nootropil[®] に挿入された説明書
(香港 i 社, 日本 x 社発送品に挿入)

Nootropil (Piracetam)

【概要】

1967年にベルギーのUCB研究所でアルツハイマー(老人性痴呆症)の治療薬として開発されました。1980年代後半、アメリカで「記憶力の増強や意欲の増進に役立つ」ということで一躍有名になり、一般に知られるようになりました。

【効果】

記憶力・学習能力などを向上させ、脳機能がアップする。ヒデルギンとの組み合わせが非常に有効です。

【使用方法】

200mg~2400mgを1日2~3回に分けて服用します。

【注意】

ピラセタムを服用することでアセチルコリンを大量に消費する為、アセチルコリンの原料になる「コリン/レシチン製剤」を同時に摂取すると良いとされています。またアセチルコリン合成の時、ビタミンの一種であるパントテン酸(ビタミンB5)も消費される為総合ビタミン剤等で補うと良いでしょう。

【相互・副作用】

- まれに不眠・眠気・頭痛・胃痛・興奮などが起こる場合があります。
- 投与開始数日後に、興奮状態や鬱状態が起こる場合があります→アセチルコリンの摂取
- 抗鬱剤、MAO阻害薬、他の脳代謝賦活薬など精神神経系の薬物の作用を増強させます。
→相互に減量するか、休薬するようにします。

図 3. タイ製 Nootropil® の添付文書



INDICATIONS
Nootropil (Nootropil) is a centrally acting psychotropic agent which improves the activity of the cerebral cortex and has a beneficial effect on the learning function. It is used in the treatment of memory disorders, learning disorders, and in the treatment of mental subnormality. It is also used in the treatment of mental subnormality in the elderly, and in the treatment of mental subnormality in the young.

PHARMACOLOGY
Nootropil (Nootropil) is a centrally acting psychotropic agent which improves the activity of the cerebral cortex and has a beneficial effect on the learning function. It is used in the treatment of memory disorders, learning disorders, and in the treatment of mental subnormality. It is also used in the treatment of mental subnormality in the elderly, and in the treatment of mental subnormality in the young.

| Indication | Dosage and Administration |
|--|--|
| 1. Memory disorders, learning disorders, mental subnormality, etc. | 100 mg 3 times daily, or 100 mg 2 times daily, morning and evening, after meals, with liquid. The maximum daily dose is 300 mg. If necessary, the dose may be increased to 400 mg. |
| 2. Treatment of mental subnormality in the elderly. | In the initial period, 100 mg 3 times daily, or 100 mg 2 times daily, morning and evening, after meals, with liquid. The maximum daily dose is 300 mg. |
| 3. Treatment of mental subnormality in the young. | 100 mg 3 times daily, or 100 mg 2 times daily, morning and evening, after meals, with liquid. The maximum daily dose is 300 mg. |
| 4. Treatment of mental subnormality in the young. | 100 mg 3 times daily, or 100 mg 2 times daily, morning and evening, after meals, with liquid. The maximum daily dose is 300 mg. |

CONTRAINDICATIONS
Nootropil (Nootropil) is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to any of the components. It is also contraindicated in patients with severe hepatic or renal impairment.

CAUTIONS
Nootropil (Nootropil) should be used with caution in patients with a history of epilepsy, or in patients with a history of mental subnormality. It should also be used with caution in patients with a history of alcoholism, or in patients with a history of drug abuse.

PRECAUTIONS
Nootropil (Nootropil) should be used with caution in patients with a history of epilepsy, or in patients with a history of mental subnormality. It should also be used with caution in patients with a history of alcoholism, or in patients with a history of drug abuse.

INDICATIONS
Nootropil (Nootropil) is a centrally acting psychotropic agent which improves the activity of the cerebral cortex and has a beneficial effect on the learning function. It is used in the treatment of memory disorders, learning disorders, and in the treatment of mental subnormality. It is also used in the treatment of mental subnormality in the elderly, and in the treatment of mental subnormality in the young.

INDICATIONS
Nootropil (Nootropil) is a centrally acting psychotropic agent which improves the activity of the cerebral cortex and has a beneficial effect on the learning function. It is used in the treatment of memory disorders, learning disorders, and in the treatment of mental subnormality. It is also used in the treatment of mental subnormality in the elderly, and in the treatment of mental subnormality in the young.

INDICATIONS
Nootropil (Nootropil) is a centrally acting psychotropic agent which improves the activity of the cerebral cortex and has a beneficial effect on the learning function. It is used in the treatment of memory disorders, learning disorders, and in the treatment of mental subnormality. It is also used in the treatment of mental subnormality in the elderly, and in the treatment of mental subnormality in the young.

Produced by **OLIC (THAILAND) LIMITED**
THANONG BANGKOK

by OLIC (Thailand) Limited

1-N00-02 (4)

図 3-2. タイ製 Nootropil® に挿入された説明書 (タイ u 社発送品に挿入)

ピラセタム 800mg

用法
1回1錠を1日に3~4回

Nootropil 800mg
脳欠陥が原因のメンタル症候群、年配者のメンタルパフォーマンス障害。老齢精神障害やアルコール中毒の治療にも使われている。一時的な代謝変異を起こして、神経細胞の働きを高める。

図 3-3. タイ製 Nootropil[®] に挿入された説明書 (タイ w 社発送品に挿入)

その他の中枢神経用薬

Nootropil 400 / 800

【一般名】 PIRACETAM (ピラセタム)
 【製造元】 UCB S. A. Pharma
 【規格】 400mg/1錠, 800mg/1錠

【効能または効果】
 皮質性ミオクローヌスに対する抗てんかん剤などの併用療法

【作用】
 脳循環に選択的に作用し、脳血管障害患者の脳血流量を増加させる。
 血管平滑筋弛緩の機序は、Ca 依存性ホスホジエステラーゼ活性を阻害し、血管平滑筋弛緩のメッセンジャーであるといわれている cGMP を増加させることによると考えられる

【用法】
 医師の指示に従って使用すること

【注意】

1. 本剤の投与に際しては、次のことを含めて本剤の有効性及び安全性について患者に十分説明し、同意を得ること。
 - (1) 日本国内においては比較臨床試験が実施されていないこと。
 - (2) 一般臨床試験において、少数例で有効性と安全性が検討されたものであること。
2. 運用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、ミオクローヌス重積状態があらわれることがあるので、通常投与を中止する場合には 3~4 日間毎に 1 回 3mL (ピラセタムとして 1g) ずつ 1 日 3 回の割合で減量すること。
3. 本剤は血小板凝集抑制作用があるため、出血のある患者に対しては観察を十分に行うこと。^{1)~3)}
4. 運用中には定期的に肝・腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。
5. 眠気、抑うつ、運動過剰等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
6. 目のかすみ、白内障があらわれることがあるので、定期的に眼科検査を行うことが望ましい。
7. 長期投与により横紋筋融解症があらわれる可能性があるため観察を十分に行うとともに、必要に応じて CK (CPK) 等の臨床検査を行うことが望ましい。

慎重投与

1. 腎障害のある患者
2. 肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。]
3. 出血傾向のある患者 [本剤は血小板凝集抑制作用を有するため。]
4. 薬物過敏症の患者
5. 高齢者
6. 甲状腺機能亢進症の患者 [錯乱、過敏状態、睡眠障害があらわれるおそれがある。]

【副作用など】
 下痢・軟便、嘔気・嘔吐、食欲不振等の消化器症状
 眠気、白血球減少、けん怠感
 *重大な副作用・けいれん発作、白内障

【禁忌】
 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 重症腎不全 (腎クリアチニン・クリアランスが 20mL/分以下) の患者
 脳出血が確認されている又は疑われる患者

上記薬品の説明は、各製品の販売国においての説明書(英文訳)記載内容です。輸入医薬品の使用にあたって、ご自身の責任において参考までとして下さい。用法用量についての詳細や副作用等の不安がある際は必ず医師に相談してから使用して下さい。

表 1. Piracetam 製剤の入手サンプル数

| | 注文サイト数 | | | | | サンプル数 |
|------------------|--------|-------|----|----|----|-------|
| | 同定 | 注文不可※ | 発注 | 未着 | 入手 | |
| Piracetam 製 剤 | 31 | 4 | 27 | 1 | 26 | 41 |

※Cookie の問題, サイト営業停止により注文できなかった

表 2. 発送国別の商品 1 錠あたりのサイト表示価格

| 発送国 | サイト数 | 平均(円) | 最低(円) | 最高(円) |
|-------|------|-------|-------|-------|
| タイ | 10 | 165 | 99 | 493 |
| 香港 | 10 | 106 | 54 | 208 |
| カンボジア | 4 | 61 | 53 | 69 |
| インド | 1 | 63 | — | — |
| Japan | 1 | 250 | — | — |
| UK | 1 | 46 | — | — |
| USA | 1 | 40 | — | — |
| 全体 | 28 | 120 | 53 | 493 |

※1 サイトで異なる銘柄の製品を購入したサイトが 2 つ存在し, 購入した延べサイト数は 28。

表 3. 個人輸入代行業者サイトの健康関連記載事項

| サイト記載内容 | サイト数 (%) |
|-----------------|------------|
| n=26 | |
| 商品名(伏字も含む) | |
| あり | 26 (100%) |
| なし | 0 (0%) |
| 用法・用量 | |
| あり | 4 (15.4%) |
| なし | 22 (84.6%) |
| 効能・効果 | |
| あり | 20 (100%) |
| なし | 6 (0%) |
| 副作用 | |
| あり | 4 (15.4%) |
| なし | 22 (84.6%) |
| 商品の写真 | |
| あり | 20 (76.9%) |
| なし | 6 (23.1%) |
| 薬事法に言及 | |
| あり | 11 (64.1%) |
| なし | 15 (35.9%) |
| 医師・薬剤師への相談を促す記載 | |
| あり | 12 (46.2%) |
| なし | 14 (53.8%) |
| 健康被害相談に関する記載 | |
| あり | 0 (0%) |
| なし | 26 (100%) |

表 4. 個人輸入代行業者の取引関連事項

| サイト記載内容 | サイト数 (%) |
|--------------------|------------|
| n=26 | |
| カード決済を導入 | |
| あり | 12 (46.2%) |
| なし | 14 (53.8%) |
| 振込先銀行口座の名義 | |
| 会社名 | 18 (69.2%) |
| 個人名 | 6 (23.1%) |
| カード決済のみ | 2 (7.7%) |
| セキュリティとして SSL 信号採用 | |
| あり | 13 (50.0%) |
| なし | 13 (50.0%) |
| 会社名及び会社住所の記載 | |
| あり | 22 (84.6%) |
| 社名または住所なし | 2 (7.7%) |
| 社名・住所ともなし | 2 (7.7%) |
| 電話番号と E メールアドレス記載 | |
| 電話番号あり | 22 (84.6%) |
| E メールアドレスあり | 23 (88.5%) |

表 5. ピラセタム製剤の製品特性

| 製造販売者 | 商品名 | 製造販売国 | 添付文書の言語 | 製剤色・剤形 | 包装、単位(錠/箱) | 発送国/地域 | サンプル数(サイト数) | | | | | |
|------------------|-----------|-----------|---------|---------|------------|------------------------|-------------|----|------|---------|-------|-------|
| UCB 社 | Nootropil | スペイン | スペイン語 | 橙色錠剤 | PTP, 60 | 香港 | 20(10) | | | | | |
| | | | | | | 日本 | 1(1) | | | | | |
| | | | | | | 英国 | 1(1) | | | | | |
| OLIC(Thailand) 社 | Nootropil | タイ | タイ語と英語 | 橙色錠剤 | PTP, 30 | タイ | 12(10) | | | | | |
| UCB 社 | Nootropyl | ベルギー/フランス | 仏語と英語 | 白色錠剤 | PTP, 45 | カンボジア | 2(2) | | | | | |
| | | | | | | Nootropil | インド | なし | 白色錠剤 | PTP, 30 | インド | 1(1) |
| | | | | | | PIRACETAM BIOGARAN® | フランス | 仏語 | 白色錠剤 | ビン, 45 | カンボジア | 3(2*) |
| Smart Nutrition | PIRACETAM | 米国 | なし | 白色硬カプセル | ビン, 60 | 米国 | 1(1) | | | | | |
| 計 | | | | | | | 41(28*) | | | | | |

*: 2 サイトは重複

表 6. 発送者、発送国、日本語説明書

| No | 発送国 | 発送者 | サイト数 | サンプル数 | サンプルタイプ* | 日本語説明書** |
|----|------|-----|------|-------|-------------------|----------------|
| 3 | 香港 | i | 10 | 20 | A ① | ② |
| 6 | | n | 2 | 2 | A ② | ⑨ |
| 7 | | o | 2 | 2 | A ② ¹⁾ | ⑨ |
| 8 | タイ | q | 1 | 1 | A ② | ⑨ |
| 9 | | u | 4 | 6 | A ② | ①(4), ⑨ (2) |
| 10 | | w | 1 | 1 | A ② | ③ |
| 1 | カンボジ | d | 1 | 2 | A ③, B | ⑨ |
| 2 | ア | g | 1 | 3 | A ③, B | ⑨ |
| 4 | インド | b | 1 | 1 | A ④ | ⑨ |
| 5 | 日本 | x | 1 | 1 | A ① | ② |
| 11 | 英国 | l | 1 | 1 | A ① | ⑨ |
| 12 | 米国 | f | 1 | 1 | C | ⑨ |
| 計 | 7カ国 | 12 | 26 | 41 | 6種類 | 4種類 |

* A: UCB 社製 Nootropil/ Nootropyl ①スペイン製 ②タイ OLIC(Thailand) 社製 ③ベルギー製
 ④インド製 B: フランス BIOGARAN 社製 PIRACETAM BIOGARAN® C: 米国 Smart Nutrition 社製
 PIRACETAM

** ①簡単な用法と作用の説明書 ②概要、効果、使用方法、注意、相互・副作用の簡単な説明書 ③
 効能・効果、作用、注意事項、副作用、禁忌の説明と「医師の指示に従って使用すること」(全 1
 ページ) ⑨ 日本語説明書なし、()はサンプル数

表 7. 合法性調査

| 国 品 目 | タイ | スペイン | 米国 |
|--|-------------------|----------------------|-------------------|
| | Nootropil | Nootropil | Piracetam |
| 製造販売者が製造販売国で製造販売許可を得ているか？ | Yes | Yes | n. a. |
| 製品が製造販売国で処方箋薬として承認されているか？ | Yes | Yes | No ^{※1} |
| インターネットで医薬品を販売することに規制があるか？ | Yes ^{※2} | Yes/No ^{※3} | Yes ^{※4} |
| 流通者が医薬品を輸出することに規制があるか？ | No | Yes | Yes |
| USA で Piracetam は Dietary Supplement として販売されているか？ (USA のみ) | — | — | No |

n. a. : not available

※1. アメリカ FDA は Piracetam は Dietary supplement ではなく、医薬品成分であるとした。

※2. 医薬品の広告・販売には広告許可・販売承認が必要。

※3. 特段の法規制はないが 処方せん医薬品の販売は禁止されている。

※4. インターネットに適用される一般法と州法で規制される。

ピラセタムとノルゲストレルの含量試験法の確立

分担研究者 谷本剛 (同志社女子大学薬学部 教授)
研究協力者 山内雄二 (同志社女子大学薬学部 准教授)
河野伊保 (同志社女子大学薬学部 助手)

研究要旨 インターネットの輸入代行業者を介して個人輸入した医薬品の品質を有効成分含量から評価するためには、各製剤の主薬含量の定量試験法を確立する必要がある。本研究では、避妊薬であるレボノルゲストレル製剤と脳機能調整薬であるピラセタム製剤を対象として、各製剤中の主薬（レボノルゲストレル及びピラセタム）の高速液体クロマトグラフィーによる定量分析法の確立を行った。

A. 目的

ネット上の個人輸入代行業者に医薬品を注文すると、数日後に海外から直接医薬品が届く。どのような製造業者により製造され、どのような経路と保存状態を経て配送されたかは必ずしも明らかではなく、また、偽造品が混在することも報告されている¹⁾。そこで、個人輸入した医薬品の品質を有効成分含量という観点から評価することも必要となり、そのためには主薬成分の含量測定法が必要となる。ここでは、平成18年度個人輸入研究対象品目であるピラセタム製剤とレボノルゲストレル製剤の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による含量測定法を確立した。

B. 方法

1. ピラセタム含量試験法

(1) 試薬等

ピラセタム標準品は MP Biomedicals, LLC (France) から供与され、HPLC 用カラムは関東化学製 Mightysil RP-18 (4.6×250 mm, 5・m) を用いた。

既報²⁾ に基づき、以下の検討を行った。

(2) HPLC 条件

Aldhani Dwi Lestari らの方法²⁾ に準じて、クロマトグラフィーの最適条件を決定する。

(3) 検量線の作成

ピラセタムを移動相に溶解して 0.5～0.002mg/mL の標準溶液を調製し、検量線の直線性、測定濃度範囲などについて検討する。

(4) 試料溶液の調製

ピラセタム製剤はフィルムコーティング錠であるため、試料溶液の調製にあたって、剤皮除去の必要性を検討し、調製法を決定する。

2. レボノルゲストレル含量試験法

避妊薬として用いられるノルゲストレルはラセミ体であり、医薬品としてはラセミ体と L 異性体であるレボノルゲストレルの両者が用いられている。ラセミ体と L 体は同じ分子吸光係数を示し、ODS カラムによるクロマトグラム上の挙動は同じであることから、レボノルゲストレルの定量法としては、日本薬局方ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠の定量法に準じることとした³⁾。ただし、測定の効率化を図るために、主成分の溶出時間の短縮について検討する。

C. 結果

1. ピラセタム含量試験法

(1) HPLC 条件の決定

ピラセタムは図1に示すような化学構造を有し、特異的な極大吸収を示さないことから、検出感度を考慮して、測定波長は215 nmとした。

水/メタノール混液 (95 : 5) を移動相とし、流速 1.2 mL/分、注入量 20 μ L とした条件で、ピラセタムは約 4 分に溶出し、図2のような良好なクロマトグラムが得られた。

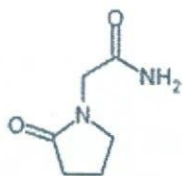


図1 ピラセタムの構造



図2 ピラセタムの構造

(2) 検量線の作成

0.5~0.002mg/mL のピラセタム標準溶液を調製し、検量線の直線性を検討したところ、0.5mg/mL の濃度では直線関係から外れた。一方、0.2~0.002 mg/mL の濃度範囲では、相関係数 $r=0.9999$ の極めて良好な直線性が示された。この結果より、製剤の定量試験はこの濃度範囲で行うこととした。

(3) 試料溶液の調製

錠剤の主薬成分の定量における試料溶液の調製は、錠剤を粉末にしてその一定量を採取して調製

するのが一般的である。しかし、ピラセタム製剤のようなフィルムコーティング錠は均質な粉末にすることが容易でなく、均質な粉末にするためには剤皮を取り除く必要がある。

そこで、錠剤を溶媒 (水、メタノール、水/メタノール混液 (95:5)、アセトニトリルなど) で洗浄して剤皮を取り除くことを試みたが、いずれの溶媒でも剤皮を取り除くことはできなかった。

そこで、試料溶液の調製は、錠剤を粉末にすることなく、錠剤を直接溶媒中で崩壊させ、抽出する方法を採用することとした。ピラセタムは水やアルコールなどの溶媒 1 mL に約 1 g が溶解することから⁴⁾、移動相 (水/メタノール混液 (95 : 5)) を溶媒として、次の操作で試料溶液を調製することとした。

- 1) ピラセタム錠 1 錠を 50mL のメスフラスコに入れ、少量の移動相で崩壊させた後、移動相約 40mL を加える。
- 2) 20 分間超音波を照射し、錠剤を完全に崩壊させる。
- 3) 更に移動相を加えて正確に 50mL とした後、5000rpm で 10 分間遠心分離する。
- 4) 上澄液の適量を取り、メンブランフィルターでろ過する。
- 5) ろ液 1mL を正確に取り、移動相を加えて正確に 10mL とし、試料原液とする。

今回、対象となったピラセタム錠は 1 錠に 800mg を含む製剤であり、試料原液の最終濃度は最適濃度 1.6mg/mL となるので、約 0.8 mg/mL の濃度になるように移動相で希釈して試料溶液とする。

(4) ピラセタム錠の定量法

上記の検討結果を踏まえて、次のような定量法を作成した。

ピラセタム錠の定量法

試料溶液の調製

- 1) 1錠をとり、50mLのメスフラスコに入れ、少量の移動相を加えて崩壊させ、移動相約40mLを加える。
- 2) 20分間超音波を照射し、錠剤を完全に崩壊させる。
- 3) 更に移動相を加えて正確に50mLとした後、5000rpmで10分間遠心分離する。
- 4) 上澄液の適量を採取し、メンブランフィルターでろ過する。
- 5) ろ液1mLを正確に取り、移動相を加えて正確に10mLとし、試料原液とする。
- 6) 試料原液1mLを正確に取り、移動相を加えて正確に10mLとし、この液5mLを正確に取り、移動相を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。(約0.08mg/mL)

標準溶液の調製および検量線の作成

- 1) ピラセタム標準品約20mgを精密に量り、移動相に溶かして正確に10mLとし、標準原液とする。
- 2) 標準原液1mLを正確に取り、移動相を加えて正確に10mLとし、標準溶液1とする。
- 3) 標準溶液1の4mLを正確に取り、移動相を加えて正確に10mLとし、標準溶液2とする。
- 4) 標準溶液2の4mLを正確に取り、移動相を加えて正確に10mLとし、標準溶液3とする。
- 5) 標準溶液1～3の各溶液につき、3回測定し、その平均値を用いて検量線を作成する。

クロマトグラフィー条件

検出器：紫外吸光光度計（検出波長：215nm）

カラム：ODS、4.6×250mm（粒径：5 μ m）（関東化学：マイティシル）

カラム温度：25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：水：メタノール混液（95：5）

流速：1.2mL/min

注入量：20 μ L

測定範囲：試料注入後、約7分間

各試料につき、3回測定し、その平均値を用いて含量を計算する。

2. ノルゲストレル含量試験法

(1) HPLC 条件の決定

日本薬局方ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠の定量法に準じることとしたが、日局の条件では1測定に要する時間が約35分であり、測定の効率化を図るために、主成分の溶出時間の短縮について検討した。

日局のカラム温度は「25℃付近の一定温度」と規定されているが、この温度では図3に示すよう

なクロマトグラムが得られ、1測定に35分を要した。溶出時間を早めるために、カラム温度を35℃に設定すると、ノルゲストレルは約6.5分、内標準物質は約16分に溶出し、20分以内に測定は完了する(図4)。このカラム温度の相違はノルゲストレルの定量精度には影響を与えなかった。この結果から、HPLC条件のカラム温度は35℃にすることとした。

