

表 1 の参考文献 (番号は、PubMed 初期設定でヒットした順番を示す。)

論文 No.

- 2 Holzgrabe et al., Analytical challenges in drug counterfeiting and falsification-The NMR approach. J Pharm Biomed Anal.2011 Jun 25;55(4):679-87.
- 3 Cheng. Is the drugstore safe? Counterfeit diabetes products on the shelves. J Diabetes Sci Technol.2009 Nov 1;3(6):1516-20.
- 7 Sugita et al.,Economic analysis of use of counterfeit drugs: health impairment risk of counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitor taken as an example , Environ Health Prev Med. 2010 Jul;15(4):244-51.
- 8 Marini et al., Reliable low-cost capillary electrophoresis device for drug quality control and counterfeit medicines. , J Pharm Biomed Anal. 2010 Dec 15;53(5):1278-87.
- 12 Jackson et al., Assessing the problem of counterfeit medications in the United Kingdom , Int J Clin Pract. 2012 Mar;66(3):241-50.
- 31 Baratta et al., Diffusion of counterfeit drugs in developing countries and stability of galenics stored for months under different conditions of temperature and relative humidity. , Croat Med J. 2012 Apr;53(2):173-84.
- 45 Oshikoya et al., Providing safe medicines for children in Nigeria: The impediments and remedies. , Ann Afr Med. 2010 Oct-Dec;9(4):203-12.
- 54 Jackson et al., Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant safety risks. , Int J Clin Pract. 2010 Mar;64(4):497-504.
- 56 Chaubey et al., Severe hypoglycaemia associated with ingesting counterfeit medication. , Med J Aust. 2010 Jun 21;192(12):716-7.
- 61 Liang et al., Sexual medicine: Online risks to health--the problem of counterfeit drugs. , Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
- 63 Reynolds et al., Organised crime and the efforts to combat it: a concern for public health. , Global Health. 2010 Nov 15;6:21.

表 2. 模造薬によらない健康被害が報告された論文 (7 編)

単語	論文No.							件数
	1	3	4	6	25	26	27	
counterfeit+counterfeiting+fake	1		1	1	1	1	1	6
drugs	1			1	1	1	1	5
health		1	1		1	1		4
illegal		1	1			1		3
poor			1		1		1	3
quality				1	1		1	3
children		1	1					2
contaminated	1	1						2
develop(ing),(ed)					1		1	2
identification	1						1	2
ingredients				1		1		2
international			1	1				2
market(s)			1			1		2
medication(s)			1			1		2
medicinal	1	1						2
medicine(s)		1			1			2
neglected					1		1	2
patients					1	1		2
pharmaceutical				1			1	2
public			1		1			2
purchase			1			1		2
standard	1			1				2
substandard	1				1			2
therapeutics+ treatment					1		1	2
treat						1	1	2
worldwide		1				1		2

表の参考文献（番号は、PubMed 初期設定でヒットした順番を示す。）

論文 No.

- 1 Labadie. Forensic pharmacovigilance and substandard or counterfeit drugs.,
Int J Risk Saf Med. 2012;24(1):37-9.
- 3 Alkahtani et al., Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol
toxicity)., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
- 4 Reynolds et al., Organised crime and the efforts to combat it: a concern for
public health., Global Health. 2010 Nov 15;6:21.
- 6 Holzgrabe et al., Analytical challenges in drug counterfeiting and
falsification-The NMR approach., J Pharm Biomed Anal. 2011 Jun
25;55(4):679-87.
- 25 Newton et al., Impact of poor-quality medicines in the 'developing' world.,
Trends Pharmacol Sci. 2010 Mar;31(3):99-101.
- 26 Jackson et al., Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant
safety risks., Int J Clin Pract. 2010 Mar;64(4):497-504.
- 27 Dorlo et al., Characterization and identification of suspected counterfeit
miltefosine capsules., Analyst. 2012 Mar 7;137(5):1265-74.

表 3. 健康被害が報告されなかった論文 (18 編)

単語	論文No.																	件数	
	58	86	140	156	192	218	257	283	318	325	348	366	372	384	389	413	431		437
spurious		1		1		1			1	1						1	1	1	8
counterfeit+counterfeiting+fake	1				1							1	1	1	1				6
drugs	1		1		1								1	1	1				6
medicine(s)	1		1		1		1					1	1						6
patients		1	1			1				1	1	1							6
pharmaceutical	1				1		1						1	1					5
prevent				1			1				1	1					1		5
public			1		1								1	1				1	5
develop(ed)	1				1		1			1									4
disease		1		1					1									1	4
false				1		1					1						1		4
positive						1				1	1						1		4
sold	1				1											1	1		4

表 3 の参考文献 (番号は、PubMed 初期設定でヒットした順番を示す。)

論文 No.

- 58 Mbinze JK et al. Application of an innovative design space optimization strategy to the development of liquid chromatographic methods to combat potentially counterfeit nonsteroidal anti-inflammatory drugs., *J Chromatogr A*. 2012 Nov 9;1263:113-24.
- 86 Nicoll R et al. Arterial calcification: friend or foe?, *Int J Cardiol*. 2013 Jul 31;167(2):322-7.
- 140 Cao G et al. Use of nonprescription medicines by patients with COPD: a survey in Chongqing Municipality, China., *Chron Respir Dis*. 2012 May;9(2):77-81.
- 157 Nsengimana J et al., Design considerations for genetic linkage and association studies., *Methods Mol Biol*. 2012;850:237-62.
- 192 Cottingham J et al., Access to essential medicines for sexual and reproductive health care: the role of the pharmaceutical industry and international regulation., *Reprod Health Matters*. 2011 Nov;19(38):69-84.
- 218 Contopoulos-Ioannidis DG1 et al., Claims for improved survival from systemic corticosteroids in diverse conditions: an umbrella review., *Eur J Clin Invest*. 2012 Mar;42(3):233-44.
- 257 Said MM et al., Near-infrared spectroscopy (NIRS) and chemometric analysis of Malaysian and UK paracetamol tablets: a spectral database study., *Int J Pharm*. 2011 Aug 30;415(1-2):102-9
- 283 Welham NV et al., Cross-sample validation provides enhanced proteome coverage in rat vocal fold mucosa., *PLoS One*. 2011 Mar 15;6(3):e17754.
- 318 Hellmuth C et al., Aqueous normal phase chromatography improves quantification and qualification of homocysteine, cysteine and methionine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry., *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011 Jan 1;879(1):83-9.
- 325 Schneider MA et al., Implementing a relationship-based care model on a large orthopaedic/neurosurgical hospital unit., *Orthop Nurs*. 2010 Nov-Dec;29(6):374-8; quiz 379-80
- 348 Giovanella L et al., Spurious hypercalcitoninemia and heterophilic antibodies in patients with thyroid nodules., *Head Neck*. 2011 Jan;33(1):95-7
- 366 Ting SL et al., Critical elements and lessons learnt from the implementation of an RFID-enabled healthcare management system in a medical

- organization., *J Med Syst.* 2011 Aug;35(4):657-69.
- 372 Jansen FH. The pharmaceutical death-ride of dihydroartemisinin., *Malar J.* 2010 Jul 22;9:212.
- 384 Coustasse A et al., Pharmaceutical counterfeiting and the RFID technology intervention., *J Hosp Mark Public Relations.* 2010 Jul;20(2):100-15
- 389 Felton LA et al., Stable isotope-labeled excipients for drug product identification and counterfeit detection., *Drug Dev Ind Pharm.* 2011 Jan;37(1):88-92.
- 413 Chen MH et al., A three-stage approach for genome-wide association studies with family data for quantitative traits., *BMC Genet.* 2010 May 14;11:40.
- 431 Masir N et al., Pseudonegative BCL2 protein expression in a t(14;18) translocation positive lymphoma cell line: a need for an alternative BCL2 antibody., *Pathology.* 2010 Apr;42(3):212-6.
- 437 Sleiman PM et al., Mendelian randomization in the era of genomewide association studies., *Clin Chem.* 2010 May;56(5):723-8.

表 4. データベースの特徴

	特徴	
PubMed	<ul style="list-style-type: none"> ・ 英語論文が多い ・ MEDLINE をもつ 	健康被害事例のある論文を網羅しているわけではない
Scopus	<ul style="list-style-type: none"> ・ エルゼビア独自のデータベースである EMB をもつ ・ MEDLINE をもつ 	本文が英語以外の論文が多い
Web of Knowledge		<ul style="list-style-type: none"> ・ 検索数が多い ・ 収録誌を厳選している

厚生労働科学研究補助金（地球規模保健課題推進研究事業）
分担研究報告書

インターネットを介して個人輸入された非視力補正用カラーコンタクトレンズの品質に関する調査

分担研究者 吉田 直子（金沢大学医薬保健研究域薬学系）
研究協力者 坪井 宏仁（金沢大学医薬保健研究域薬学系）
三宅 健太（金沢大学医薬保健学域薬学科）
前田 江里奈（金沢大学医薬保健学域薬学科）

研究要旨

【目的】インターネット上に流通する非視力補正用カラーコンタクトレンズ（CCL）を対象として、平成 24 年度にインターネット上の個人輸入代行サイトを介して試買を行った。細胞毒性試験の結果、「毒性あり」が疑われる製品が発見されたことから、本年度は、その原因を追求するため、入手した CCL の品質調査として、保存液に含まれる残留モノマー、金属元素および蛍光物質の有無を確認した。

【方法】平成 24 年度に個人輸入代行サイトから購入した CCL10 製品と国内正規品 1 製品のそれぞれの保存液について、残留モノマー測定試験、金属元素定量試験および蛍光観察試験を行った。

【結果】残留モノマー測定試験の結果、測定対象とした 6 種のモノマーのうち hydroxyethyl methacrylate と methacrylic acid の残留が一部の製品で認められたが、その濃度は、細胞毒性を示す濃度以下であった。金属元素定量試験の結果、健康被害を引き起こす量の金属元素の溶出は認められなかった。蛍光観察試験の結果、紫外線照射下での蛍光の発光は観察されず、保存液中への蛍光物質の溶出は認められなかった。

【考察】本研究の結果から、平成 24 年度に入手した CCL の保存液中残留モノマー、含有金属および蛍光物質が細胞毒性を示す原因となる可能性は低いことが示された。細胞毒性の原因解明には至らなかったものの、個人輸入により入手した CCL の使用において、その細胞毒性による眼障害等が引き起こされる可能性が示唆されていることから、健康被害を未然に防ぐために、消費者に対して個人輸入の危険性と適正使用の重要性を周知する必要がある。

A. 研究目的

近年、パソコンや携帯電話を用いたインターネットの利用が普及することによって、web サイト上に存在する輸入代行業者を介した医薬品・医療機器の個人輸入は容易なものとなっている。しかし、個人輸入には不明瞭

な部分が多く、安易に行うと思わぬトラブルや健康被害を招くことがある。

今回、研究の対象とした非視力補正用カラーコンタクトレンズ（CCL）は、かつては雑貨として販売されていたが、その使用後に結膜炎・角膜潰瘍等多くの被害が報告され¹⁾、また色素流出や細胞毒性等品質不良品の存在

も報告された²⁾。これらの報告を受け厚生労働省は平成21年11月4日よりCCLを高度管理医療機器に指定し、厳しい管理を義務付けた。結果、それまで雑貨屋で購入できていたレンズが購入できなくなり、高度管理医療機器販売許可を有する店舗でのみ取り扱いが可能となった。このため、個人輸入でレンズを購入する消費者が増える可能性が考えられた。

また、CCLを使用する集団の特徴として、レンズの個人輸入やその使用方法等に対する危険意識の低さが指摘され³⁾、そのような消費者が個人輸入でレンズを入手する頻度が増えることが危惧されている。

平成24年度に、個人輸入されたCCLの保健衛生上の問題点を把握することを目的として、インターネットを介した個人輸入により入手できるCCLを対象に、試買調査を行った結果、品質に関する問題点として、CCL抽出液に細胞毒性がある可能性が示された。そこで、本研究では、その細胞毒性の原因を追求するため、入手したCCLの品質調査として、細胞毒性を示す可能性が考えられる残留モノマー、金属元素および蛍光物質の有無を確認した。

B. 研究方法

入手した各製品の保存液について、残留モノマー測定試験、金属元素定量試験および蛍光観察試験を行った。さらに、含有が認められたモノマーについて細胞毒性試験を行った。

B-1-1. 残留モノマー測定試験

国民生活センターによるモノマー定量法²⁾を参考に、高速液体クロマトグラフィー-紫外検出(HPLC-UV)法を用いてモノマーの定量を行った。測定対象は、ソフトコンタクトレンズの原料として一般的な以下の6種類とした。

- methacrylic acid (MAA)

- hydroxyethyl methacrylate (HEMA)
- N-vinylpyrrolidone (N-VP)
- N,N-dimethylacryl amide (DMAA)
- hydroxybutyl methacrylate (HBMA)
- ethylene glycol dimethacrylate (EDMA)

B-1-2. 測定方法

グラジエント条件で分析を行った。測定条件を以下に示した。

カラム：Develosil ODS-MG-5 (4.6 mm I.D. × 250 mm, Nomura Chemical Co. Ltd., Aichi, Japan)

移動相 A：5 mmol/L phosphoric acid aqueous solution

移動相 B：acetonitrile

グラジエント条件：A/B=95/5 (20 min) - 80/20 (10 min) - 0/100 (13 min) - 95/5 (20 min)

カラム温度：40℃

流速：1 mL/min

注入量：20 μL

検出器：UV 検出器 SPD-10Avp (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan)

測定波長：220 nm

B-2-1. 金属元素定量試験

誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)法を用いて、保存液中に含まれる金属元素の定量を行った。金属元素着色料の中で一般的に用いられるもので、さらに予備試験により検出され、試験対象レンズに含まれる可能性が示唆されたCu、Ag、CrおよびTiを測定対象とした。

B-2-2. 測定方法

ICP-MSを用いて測定を行った。測定対象金属元素が含まれている標準混合溶液を用いて検量線を作成し、検量線を元に購入製品中の金属元素濃度を推定した。測定条件を以下に示す。

使用装置：ICP-MS (SPQ8000 特型, セイコー

電子工業)

感度：0.02ppt (Mg) ~0.30ppt (Pb)

分解能：M/ Δ M>2M で、1ppm の Ti と 1ppb の Pb で質量数 208~209amu を完全分解 (ピーク間 100cps 以下)

B-3-1. 蛍光観察

金属元素着色料と同様に、CCL に使用される有機系の着色料についても、金属元素と同様に溶け出した場合、健康被害が引き起こされる可能性があるため、保存液中の蛍光物質の有無を確認した。

B-3-1. 測定方法

有機系の着色料は紫外線 (UV) 照射により蛍光を発するため、UV 照射によりその存在が推定可能である。本研究では、366 nm と 254 nm の 2 波長の UV をそれぞれ保存液に照射し、有機系着色料の存在の有無を確認した。

B-4-1. 細胞毒性試験

いくつかの文献やサイト^{1), 4), 5)}を参考として平成 24 年度に確立された、培地抽出法 (コロニー形成試験) により細胞毒性試験を行った。

B-4-2. 試験材料および入手先

使用細胞：V79 細胞 ヒューマンサイエンス研究資源バンクより譲渡

使用培地：5%ウシ胎児血清含有 Eagle's minimal essential medium 培地 (SIGMA 製 M05 培地)

陽性対照 A：0.1% zinc diethyldithiocarbamate 含有ポリウレタンフィルム (一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所)

陽性対照 B：0.25% zinc dibutyldithiocarbamate 含有ポリウレタンフィルム (一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所)

陰性対照：高密度ポリエチレンフィルム (一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究

所)

B-4-3 試験方法

24 ウェルプレートに 100 細胞/ウェルとなるよう V79 細胞を播種し、37°C で 24 時間培養した。同時に陽性対照 A、B または陰性対照各 0.1 g あたり 1 mL の培地を加えて 37°C で 24 時間抽出して抽出原液 (100%) を調製した。24 ウェルプレートで V79 細胞を 24 時間培養した後、陽性対照 A、B または陰性対照の抽出原液を培地によって段階希釈した抽出液またはモノマー含有培地に培地交換し、更に 6 日間培養した。6 日間の培養後、ギムザ染色を行い、コロニー数を計測した。

段階希釈液濃度として、陽性対照 A については 10%、5%、2.5%、1%、0.5% および 0.25% の段階希釈液を作成し、試験した。陽性対照 B と陰性対照については、100%、75%、50%、25%、12.5% および 6.25% の段階希釈液を作成し、試験した。培地に含まれるモノマー濃度は、10 ppm、5 ppm、2.5 ppm、1 ppm、0.5 ppm および 0.25 ppm とした。

6 日間培養後の各ウェル上のコロニー数を計測し、通常の培地のみで培養したウェルのコロニー数と比較するとともに、濃度依存的なコロニー数の変化を観察することで、細胞毒性疑いの有無を判定した。

B-4-4 判定基準

今回の試験における判断基準を以下に示す。

- ・ 段階希釈液のいずれの濃度においても細胞の増殖が認められない場合を毒性 (++) とした。
- ・ 段階希釈液で、濃度依存的に細胞の増殖が阻害され、かつ陰性対照と比較して増殖細胞数が少ない場合を毒性 (+) とした。
- ・ 濃度依存的な増殖細胞数の減少が見られるものの、陰性対照と比較して細胞数に差が認められない場合を細胞毒性 (+)

一) とした。

- ・ 増殖細胞数の濃度依存的な減少が認められず、かつ陰性対照と比較して増殖細胞数に差が認められない場合を細胞毒性(一) とした。

C. 結果

本研究で行った品質試験の結果を表1に示した。

C-1. 残留モノマー測定試験

コントロールを含め、入手した非視力補正用カラーコンタクトレンズ 11 製品について、残留モノマー濃度を測定した。

測定対象とした6種のモノマーのうち、検出可能だったのは MAA と HEMA の2種であり、その中で定量可能だったのは MAA のみで、定量可能だったもののうち濃度が最も高かったものがサンプル A の 1.9 ppm であった。次いでサンプル I が 1.3 ppm、サンプル L が 0.9 ppm、サンプル K が 0.8 ppm、サンプル J が 0.6 ppm であった。

C-2. 金属元素定量試験

コントロールを含め、入手した非視力補正用カラーコンタクトレンズ 11 製品について、金属元素の定量を行った。

全ての製品において、測定対象とした4種の金属元素は定量限界以又は検出限界以下であった。

C-3. 蛍光観察試験

コントロールを含め、入手した非視力補正用カラーコンタクトレンズ 11 製品について、暗室で UV ランプを用いて保存液中の蛍光を観察した。

全ての製品において、蛍光は観察されなかった。

C-4. 細胞毒性試験

C-1 において保存液中に少なくともピークとして検出可能であった MAA と HEMA について、細胞毒性試験を行った。MAA または HEMA (いずれも 0.25-10 ppm) 存在下で細胞毒性は認められず、保存液中から検出された 1.9 ppm の MAA または定量限界 (0.05 ppm) 以下の HEMA は、本研究で用いた評価系において、細胞毒性を示さなかった。

D. 考察

D-1. 残留モノマーの影響

6種のモノマーについて、保存液中への残留を試験した結果、N-VP、DMAA、HBMA、EDMA の4種のモノマーは全ての製品で検出限界以下であり、問題ないと考えられる。HEMA と MAA のみピークが検出されたが、その中で定量可能であったのは 5 製品中の MAA のみであった。

HEMA は、化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS) 危険有害性分類で眼への刺激が区分 2b となっている⁶⁾。区分 2b とは、注意喚起後として「警告」が必要であり、軽度の眼刺激が認められているものである⁷⁾。よって、非視力補正用カラーコンタクトレンズの保存液への HEMA 残留により、消費者に対して眼障害の健康被害が生じる可能性がある。

一方、MAA は GHS 危険有害性分類で眼への刺激性が区分 1「重篤な眼の損傷」となっている⁶⁾。区分 1 は、注意喚起として「危険」が必要であり、HEMA と比較して更に強い眼刺激性を持つ。

製品中に検出された MAA と HEMA 濃度では、細胞毒性試験における細胞増殖能への影響は認められず、毒性の観点から問題ないと判断できると考えられる。また、直接どの程度の濃度の MAA が眼刺激を示すかは明記さ

れてはいないが、米国産業衛生専門家会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) において、MAA の毎日繰り返し特定の物質に暴露したとき、ほとんどの労働者に悪影響が見られない大気中の濃度 (Threshold Limit Value, TLV) は 20 ppm と設定されており、この観点から見ても 1.9 ppm という数値は眼刺激を引き起こすリスクとしては比較的低いと考えられた。

結果として、本研究で個人輸入により入手された CCL の保存液中への残留モノマー溶出は認められたものの、品質として問題になるほどのものではないと考えられた。

D-2. 金属元素の影響

非視力補正用カラーコンタクトレンズには着色料が使用されるが、主に用いられるのが金属元素であり、その理由として遷移金属が持つ特徴的な色が、おしゃれを目的として CCL を装着する際に適しているためである。本研究では、非視力補正用カラーコンタクトレンズの着色料として使用されるものであり、かつ事前に行った測定で検出された Cu、Ag、Cr、および Ti を対象として定量試験を行ったが、全ての製品で定量限界以下あるいは検出限界以下であった。検出されている時点で必ずしも問題が無いとは言えないが、コントロールであるサンプル O から微量の金属元素は検出されており、誤差の範囲内と考える。よって、眼が着色し、また炎症等の健康被害を引き起こす量の金属元素は溶出していないと思われる。

D-3. 蛍光物質の影響

有機系の着色料は、一般的なソフトコンタクトレンズなどに使われている着色料で、金属元素ほど特徴的なではないものの自然な色を持つ着色料として使用されている。今回、UV ランプを用いた観察試験において蛍光は観察されず、保存液中への蛍光物質の溶出は

問題ないと思われる。

D-4. 細胞毒性の原因

平成 24 年度に示された細胞毒性の原因として、残留モノマー、金属元素、蛍光物質について、その可能性を検証した。その結果、各製品の保存液中から検出された量のモノマー等が細胞毒性を生じる可能性は低いことが示唆された。細胞毒性の原因解明には至らなかったものの、個人輸入により入手した CCL の使用において、その細胞毒性による眼障害等が引き起こされる可能性が示唆されていることから、消費者には個人輸入の危険性を周知し、安易に個人輸入を利用せずに、眼科を受診してレンズに対して正しい情報を得た上で適切に使用するよう注意喚起する必要がある。

E. 本研究の限界

本研究は、インターネット上に流通する CCL の一部について、品質を調査したものである。購入しなかった製品について、更に調査することにより、新たな知見が得られる可能性がある。

F. 結論

個人輸入により入手した CCL について、保存液中に含まれる残留モノマー、金属元素、蛍光物質の有無を確認したが、細胞毒性を示すほどの含有は認められなかった。しかし、個人輸入により入手した CCL は、何らかの原因により毒性を示していることから、その使用においては、健康被害が生じる可能性があり、消費者に対しては安易な個人輸入を避けるように注意喚起することが必要であると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- なし
2. 学会発表
- 三宅健太, 前田江里奈, 吉田直子, 坪井宏仁, 谷本剛, 木村和子: インターネットを介して個人輸入された非視力補正用カラーコンタクトレンズの品質に関する調査. 日本薬学会北陸支部平成25年度第1回総会及び第125回例会, 金沢, 2013年11月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

- 1) 独立行政法人製品評価技術基盤機構: 視力補正を目的としないカラーコンタクトレンズに関する調査報告書. 2008. [http://www.nite.go.jp/jiko/press/karakon_honbun.pdf]
- 2) 国民生活センター: おしゃれ用カラーコンタクトレンズの安全性ー視力補正を目的としないものを対象にー. 2006. [http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20060203_1.pdf]
- 3) 田畑仁美, 吉田直子, 赤沢学, 木村和子: 医療機器個人輸入の実態調査, 社会薬学 29: 73-74, 2011.
- 4) 一般財団法人食品薬品安全センター: 医療機器の細胞毒性試験 [http://www.fdsc.or.jp/topics/celltox/topics_celltox.html]
- 5) 土屋利江: 医療機器の生物学的安全性評価のための試験法について. 厚生労働科学研究費補助金医薬品等医療技術リスク評価研究事業「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究」平成14年度研究報告書. 2-14, 2002.
- 6) 三菱レイヨン株式会社: GPS/JIPS 安全性要約書 [http://www.mrc.co.jp/products/chemical/pdf/gps-j_hema_20120830.pdf]
- 7) 経済産業省: 化学物質管理政策、眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性. [http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/GHS/text/part3.3.htm]

表 1. 品質試験結果

サンプル コード	細胞毒性	モノマー (ppm)						金属元素 (ppb)				蛍光物質
		MAA (QL=0.1 ppm)	HEMA (QL=0.05 ppm)	N-VP	DMAA	HBMA	EDMA	Cu (QL=0.1 ppb)	Ag (QL=0.1 ppb)	Cr	Ti	
A	—	1.9	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL	<QL	<QL	<DL	<DL	<DL
B	+	<DL	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL	<QL	<QL	<DL	<DL	<DL
C	—	<DL	<DL	<DL	<DL	<DL	<DL	<DL	<QL	<DL	<DL	<DL
E	++	<DL	<DL	<DL	<DL	<DL	<DL	<QL	<QL	<DL	<DL	<DL
I	+	1.3	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL	<QL	<QL	<DL	<DL	<DL
J	—	0.6	<DL	<DL	<DL	<DL	<DL	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL
K	+	0.8	<DL	<DL	<DL	<DL	<DL	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL
L	—	0.9	<DL	<DL	<DL	<DL	<DL	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL
M	+	<QL	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL
N	+	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL	<DL	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL
O	+/-	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL	<DL	<QL	<DL	<DL	<DL	<DL

MAA, methacrylic acid; HEMA, hydroxyethyl methacrylate; N-VP, N-vinylpyrrolidone; DMAA, N,N-dimethylacryl amide; HBMA, hydroxybutyl methacrylate; EDMA, ethylene glycol dimethacrylate; QL, quantitation limit and DL, detection limit.

厚生労働科学研究費補助金(地球規模保健課題推進研究事業)
分担研究報告書

個人輸入オメプラゾールの真正性と品質に関する研究

分担研究者 吉田直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
研究協力者 谷本剛 (同志社女子大学 薬学部)
杉浦さくら (金沢大学医薬保健学域薬学科)

研究要旨

【目的】オメプラゾールは、プロトンポンプ阻害薬の1つであり、一般用医薬品として承認されている国もあるが、日本では処方箋医薬品として承認されている。本研究では、インターネット上に流通するオメプラゾール製剤を対象として、試買調査を実施し、その真正性と品質を明らかにすることを目的とした。

【方法】インターネット上の個人輸入代行サイトを介してオメプラゾール製剤を購入した。観察試験として、個人輸入代行サイト上の記載事項、発送形態および入手した製品の外観を観察した。真正性調査として、製品の真正性、製造販売業者の合法性および発送業者の合法性を調査した。また、品質試験として製品に記載された局方に準じた確認試験、含量試験、含量均一性試験および溶出試験を行った。

【結果】13の日本語個人輸入代行サイトおよび2の英語個人輸入代行サイトからオメプラゾール製剤を計28製品入手した。英語サイトは全18サイト見つかったが、そのうち16サイトでは処方箋が要求され、残りの2サイトは一般用医薬品として売られていたため、この2サイトで購入した。日本語サイトでは処方箋は要求されなかった。サイト観察の結果、全15サイト中、特定商取引法に関して言及のあるサイトは8サイト(53.3%)であった。事業者の会社住所、電話番号の記載がないサイトはどちらも同じ2サイト(13.3%)であった。薬事法に関して言及のあるサイトは4サイト(26.7%)であり、特定商取引法および薬事法における記載事項をすべて記載しているサイトは0サイト(0%)であった。製品の外観観察の結果、シートを開けるとカプセルには穴が開いていないが中身の顆粒がカプセルの外に飛び出している製品が1製品あった。また、この製品はカプセルが黒っぽく汚れていた。真正性調査については、平成26年3月31日現在、質問票への回答が無く、真正品であるか否かは確認されていない。品質試験の結果、試験した17製品中、2製品において、含量とその均一性に問題がある可能性が示された。

【考察】含量試験・含量均一性試験の結果より、成分は含まれていることがわかったため、今後溶出試験を行っていく。サイト観察において記載不十分なサイトが多いため、特定商取引法および薬事法に抵触する可能性が考えられる。またサイトに記載されている製品の写真とは異なる物が届いたり、発注した錠数とは異なる錠数が届くなど消費者に不利益がもたらされる可能性が考えられる。

A. 研究目的

インターネットを利用した個人輸入において、処方箋医薬品や本邦未承認の医薬品を一般消費者が自己責任のもとで容易に入手できるようになっているが、模造品が流通していることも確認されている。¹⁾

オメプラゾールは、プロトンポンプインヒビターの1つであり、逆流性食道炎や消化性潰瘍の治療に広く使用されている。海外では一般用医薬品(OTC薬)として承認されている国もあるが、日本では医療用医薬品である。

2010年においてカンボジアで収集されたオメプラゾール製剤には有効成分は含有されているが、酸性条件で溶出試験に不適合となるものがあつた。カンボジアで流通しているオメプラゾールのほとんどは輸入製品であり、品質不良が指摘されたオメプラゾール製剤と同じ製造者の製品が、日本語の個人輸入代行サイトで取り扱われていることから、医薬品の個人輸入により、品質不良のオメプラゾール製剤が日本にも流通している可能性が考えられる。

本研究では、個人輸入により入手したオメプラゾール製剤の真正性と品質を調査し、模造品や品質不良のオメプラゾール製剤が日本に流入している可能性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

B-1. 試買対象サイトの選択方法

サイト検索エンジンとして汎用されているGoogle Japanを用い、検索ワードを「オメプラゾール AND 個人輸入」として、ヒットした日本語サイト全てと、「omeprazole AND personal import」としてヒットした英語サイト全てを試買対象サイトとした。

B-2. 試買対象製品及び購入数

本研究では、オメプラゾール製剤の先発品20mg および後発品20mg製剤を試買対象製品として、インターネット上の個人輸入代行サイトで取り扱われていた全てを購入した。

試買対象1製品あたりの購入錠数は、70錠以上で購入可能な最も少ない錠数とした。

B-3. 個人輸入代行サイトにおける確認事項

試買対象サイトに記載されている次の事項を観察し、記録した。

- 1) サイト名、URL
- 2) 「特定商取引に関する法律」への言及とその必要表示事項(名称または氏名、所在地、住所、電話番号、価格その他対価に関する事項及び製品の引渡しと返品)
- 3) 送料、輸入代行手数料
- 4) 薬事法への言及、購入対象製品の名称、写真、用法・用量、効能・効果、副作用等の記載
- 5) 医師や薬剤師への相談勧奨、相談先
- 6) 個人輸入に関する説明

実際に入手した製品に、購入対象サイト、サイト表示製品名、発注した錠数で区別するサンプルコードをアルファベット及びアラビア数字を用いて付した。

B-4. 入手製品の外観観察事項

実際に入手した各々の製品及び送付された梱包について以下の事項を観察し、記録した。

- 1) 製品名、剤形、含量
- 2) 製造会社、製造国
- 3) 製造年月日、有効使用期限、ロット番号、承認番号
- 4) 添付文書の有無および記載言語
- 5) 日本語説明書の有無
- 6) 発送業者、発送国、発送形態、
- 7) 税関申告表記

B-5. 出所起源調査

入手した製品が正規の製造販売業者によって製造販売されたものであるかを確認するため、製品に記載されていた製造販売業者に対し、質問票および入手製品の一部又は写真をEメールで送付し、回答を依頼した。質問票には、外観観察等の結果に基づき、製品名、有効成分名、製品の形状、使用期限、外箱の記載等の真正性や製造販売業者の所在国における製造販売業の許可の有無および製品の承認の有無等に関する質問を記載した。

B-6. 発送国と発送業者の合法性調査

製品の発送業者の所在国の薬事規制当局に対して、発送された製品の製造販売の承認、発送業者の許可の有無、インターネットを介した医薬品の輸出入に関する規制等を記載した質問票を送付し、回答を依頼した。

B-7. 製造国への合法性調査

製造販売業者の所在国の薬事規制当局に対して、製造販売業者の許可の有無、製品の承認の有無、医薬品等の輸出入に関する規制、インターネットを介した医薬品の販売に関する規制の有無についての質問表を送付し、回答を依頼した。

B-8. 品質試験

B-8-1. 含量試験

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(HPLC-PDA)法を用いて有効成分を定量した。

カラム：4.6mm×150mm column(C18)

カラム温度：30°C

流速：0.5 mL/min

注入量：10 µL

検出器：photo diode array 検出器（島津）

定量測定波長：302 nm

スペクトル測定範囲：200～400 nm

英国薬局方(BP)2009のDissolutionの頁に基づき測定した。判定基準として、10錠における有効成分の平均含量率が米国薬局方(USP)34版の規定の範囲である90.0-110.0%に当てはまらないものを品質不良であるとした。また、含量率が75.0%より小さく、125.0%より大きい錠剤が1錠でもある場合も品質不良とした。

B-8-2. 含量均一性試験

10錠の有効成分含有率を測定し判定値(Acceptance Value, AV値)を計算するとき、この値が15.0%を超えないとき適合とし(1st stage)、超えるときはさらに20錠を追加試験し(2nd stage)、計30錠からAV値を算出した。判定値が15.0%を超えず、かつ個々の製剤の含量が $M \pm 25.0\%$ を超えないときは適合とした。

○判定値 $AV = |M - X| + ks$

X: 有効成分含有率の平均

M: $98.5 \leq X \leq 101.5$ のとき、 $M = X$

$X < 98.5$ のとき、 $M = 98.5\%$

$X > 101.5$ のとき、 $M = 101.5\%$

K: n=10 のとき 2.4、n=20 のとき 2.0

S: 標準偏差

C. 結果

C-1. 個人輸入代行サイトの記載事項

購入対象サイトの選択方法により抽出された日本語サイト13サイトより、製品を購入した。この13サイトでは処方箋は要求されなかった。また、英語サイトは、18サイト抽出されたが、16サイトにおいて要処方箋であったため、残りの2サイトより製品を購入した。購入したサイトの概要を表1に示した。

特定商取引法の規定する通信販売における必要表示項目の実施状況を表2に示した。特

定商取引法に関して言及されていたサイトは製品を購入した全 15 サイトのうち 8 サイト (53.3%) であった。住所不特定サイトは 2 サイト (13.3%) があった。事業者の会社住所、電話番号の記載が無いサイトは、どちらも同じ 2 サイト (13.3%) であった。製品の販売価格、送料および代金の支払方法は、全てのサイトに記載されていた。代金の支払時期、製品の引渡時期および返品の特約に関する記載は、それぞれ、14 サイト (93.3%)、14 サイト (93.3%)、13 サイト (86.7%) において確認できた。

製品を購入したサイトに記載されていた特定商取引法以外の記載事項を表 3 に表す。製品名は 15 サイト (100%) に記載されており、そのうち写真が記載されているのは 13 サイト (86.7%)、E メールアドレスが記載されていたのは 13 サイト (86.7%) であった。薬事法への言及があるのは 4 サイト (26.7%)、薬に関する医師や薬剤師への相談を勧奨する記

C-2-1. 入手製品の概要と外観観察

本研究では、全 15 サイトからオメプラゾール 20mg 錠剤を合計 28 サンプル (17 社 17 製品) 購入した。

全 28 サンプルのうち 1 サンプルにおいて、錠剤が小分けのボトルに詰め替えられており、製造会社やロット番号が記載されていなかった。また、1 サンプルにおいて、サイトに記載されていた写真と異なる製品が発送された。サイトには「MIRACID」の写真が記載されていたが、「Omeprazole GPO」が届いた。

1 サイトから日本市場向け製品を 6 製品購入した。

シートを開けるとカプセルには穴が開いていないが中身の顆粒がカプセルの外に飛び出している製品が 1 製品あった。

C-2-2. 購入価格

輸入代行業者に支払った金額から、送料や

載は 9 サイト (60%) でみられたが、「ご使用の際は医師や薬剤師の指示に従ってください」といった簡単な記述であった。相談先が記載されているサイトは 3 サイト (20%) のみであった。さらに、用法・用量、効能・効果および副作用について記載されていたサイトは、それぞれ 4 サイト (26.7%)、7 サイト (46.7%) および 2 サイト (13.3%) であった。

個人輸入に関する記載は、8 サイト (53.3%) でみられた。また、個人輸入できる数量に制限があることを記載していたサイトは 2 サイト (13.3%) であった。

薬事法に関して言及していたサイトは 4 サイト (26.7%) であった。

C-2. 入手製品

入手製品の観察結果を表 4 に示した。

輸入代行手数料を含まない、製品のみ金額で 1 錠あたりの価格を算出した結果を図 1 に示した。また、空詩堂で購入した日本市場向け製品の 1 錠あたりの価格を図 2 に示した。

日本市場向け製品以外の製品の 1 錠あたりの平均価格は 96.7 ± 53.6 円で、最高値は 229 円、最低値は 31 円であった。空詩堂から入手した製品の 1 錠あたりの平均価格は 294.4 ± 130 円で、最高値は 459 円、最低値は 175.2 円であった。日本でのオメプラゾール 20mg 錠の先発品の薬価は 153 円、後発品 20mg 錠の薬価の平均は 73.1 ± 14.5 円であった。ほとんどの製品が日本での後発品の薬価の平均よりも高価であった。

C-2-3. 税関申告表記

税関申告記載内容を表 5 に示した。税関申告に記載された内容は、「Health Product」、「Other」、「Commercial sample」および「Medicine」で、それぞれ 7 サンプル、3 サンプル、2 サンプルおよび 2 サンプルであっ

た。また、14 サンプルにおいて、無記載あるいは解説不明であった。

C-2-4. 添付文書

添付文書の言語を表 6 に示した。全 28 サンプル中、22 サンプルに添付文書が同封されていた。記載言語は、タイ語が 12 サンプル、日本語が 6 サンプル、中国語が 2 サンプルおよび英語が 2 サンプルであった。

日本語の添付文書がついていた 6 サンプルはすべて日本市場向け製品であり、正規品の添付文書を白黒コピーしたものが同封されていた。

日本語以外の添付文書が同封されていたサンプルでは、日本語の説明文書は同封されていなかった。

C-2-5. 発送業者と発送形態

発送国、発送業者および発送品数について、表 7 に示した。発送業者は全 12 社で、タイが 5 社、シンガポールが 1 社、香港、インド、中国、オランダおよび台湾がそれぞれ 1 社であった。4 社の発送業者からは、個装箱がなくブリスターのみの製品が送付された。このような製品は 11 サンプル (39.2%) あった。また、小分けボトルに詰め替えた製品が 1 サンプルあった。

C-3. 製造業者に対する真正性調査

製造会社 12 社に対し、質問票を送付した。2014 年 3 月現在、製造会社からの回答は得られておらず、真正品であるか否かは確認されていない。

C-4. 発送国と発送業者の実態調査

発送業者の所在国である、台湾、香港、タイ、オランダ、シンガポール、中国の薬事規制当局に対して質問票を送付した。

2014 年 3 月現在、どの国からも返信は得られていない。

香港当局の web ページ²⁾を検索した結果、香港の発送業者は Wholesaler の免許を有していることが確認された。香港から発送されてきた製品は「Omez」であったが、web ページ上の「Drug Database」では登録されていない製品であった。

C-5. 製造国への合法性調査

本研究で入手したオメプラゾールの製造販売業者の所在国であるタイ、台湾、中国およびイギリスの薬事規制当局に質問票を送付した。2014 年 3 月現在、どの国からも回答は得られていない。

C-6. 品質試験

平成 26 年 3 月末現在、17 サンプルの含量測定を行い、含量測定の結果サマリーを表 8、含量試験および含量均一性試験におけるそれぞれの個別データを表 9 に示した。

外観観察において中身の顆粒が飛び出していた製品は表 9 の No.14 であり、品質良好であった。

C-6-1. 含量の測定

入手したオメプラゾール 28 サンプルのうち、平成 26 年 3 月末現在、17 サンプルの有効成分の含量を測定した。測定した 17 サンプルのうち 2 サンプルがそれぞれ含量約 86%、約 88%であり、含量試験において辛くも基準に満たなかった。2 サンプルのうち、1 サンプルはタイから発送されたものであり、もう 1 サンプルは台湾から発送されたものであった。

C-6-2. 含量均一性試験

含量均一性試験においては、含量試験において品質不良となった 2 サンプルが第 2 ステ

ージが必要となった。

D. 考 察

D-1. 個人輸入代行サイト・代行業者の現状

「通信販売業を規制する特定商取引法」は、インターネットでの個人輸入代行を含む電子商取引に適用される。さらに、海外の販売業者等が、日本向けにホームページなどで指定商品等の販売を行い、日本国内在住者が商品を購入する場合も適用される⁴⁾。特定商取引法では、消費者が事業者に対して名称、住所、価格などの情報の提供を求めている。

住所記載のないサイトではほとんどが特定商取引法の言及がなかったため、特定商取引法の言及がないサイトでは特定商取引法に抵触する可能性がある。個人輸入において、代行業者は、製品の未着や返品等の問い合わせ先となるため、住所や連絡先が不明確であると、トラブルが生じやすいという問題が考えられる。

今回試買対象に選んだサイトの中に、同一の電話番号、同一の振込先のサイトがあったが、これらのサイトは、同一の業者によって管理されていると考えられた。このような代行業者は、複数のサイトを同時に運営することで利益を多く上げていると考えられる。

また、いずれの日本語サイトでも、製品購入の際に処方箋を要求されなかったが、英語サイトではほとんどのサイトで処方箋が要求された。処方箋が要求されなかったサイトでは、一般用医薬品として売られていた。英語サイトよりも日本語サイトの方が医療用医薬品を手に入れやすく、このことは日本人の個人輸入を助長し、間違った使用方法による健康被害につながる可能性が考えられる。

D-2. 個人輸入された製品と流通

今回入手した製品では添付文書が入っていないものが多くあった。また、日本語以外の添付文書が同封されている製品において日本語の説明書が同封されている製品は無く、日本語以外の添付文書のみでは情報が不十分だと言える。

また、日本市場向け製品には日本語の添付文書が入っていたが、添付文書を白黒コピーしたものであり、禁忌などの欄も白黒になっていて、注意喚起が不十分だと言える。

今回入手した日本市場向け製品と日本の正規品を比較したところ、外観に違いは認められなかった。しかし製造会社からの真正性調査の回答は未だ得られていないため、真正品だとは判断できない。

発送業者が税関申告に記載した内容で、製品名または成分名を記載していたサンプルは一つもなかった。「Medicines」と医薬品であるとわかる記載は2サンプル(8%)であった。これら以外のものは「Other」、「Commercial sample」および「Health Products」などの記載や、解読不能のものなどであり、内容物が医薬品であると判断するのは困難であった。虚偽の税関申告表記をすることで、本来税関で受けるべき検査を受けずに通過してしまう可能性も考えられる。

製造国と発送国との関係には不明な点が多く、個人輸入される商品は不明な流通経路をたどっていると考えられる。また、小分けボトルへと詰め替えられたものなど、一度人の手により開封されたと思われる製品が発送されてきた。小分けボトルへと詰め替えられたものは含量試験において不適合となっており、製品のロット番号や製造会社などが記載されておらず、品質不良の医薬品が混入した可能性が考えられる。

D-3. 品質試験

含量試験および含量均一性試験において表