

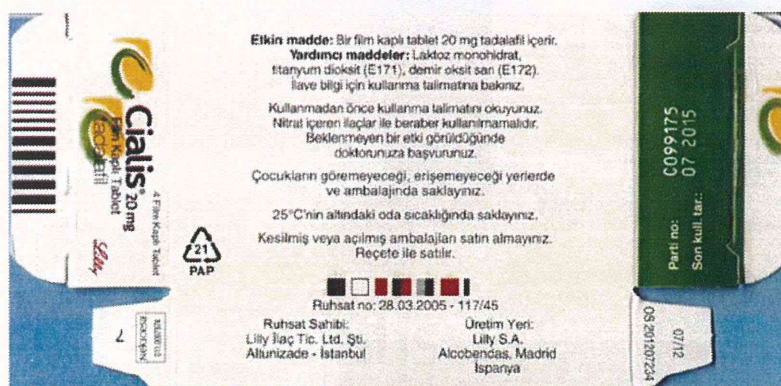
531660(01)
1E2051(11)
20541220E14E2E(12)
111860E1866980(10)

A1-1

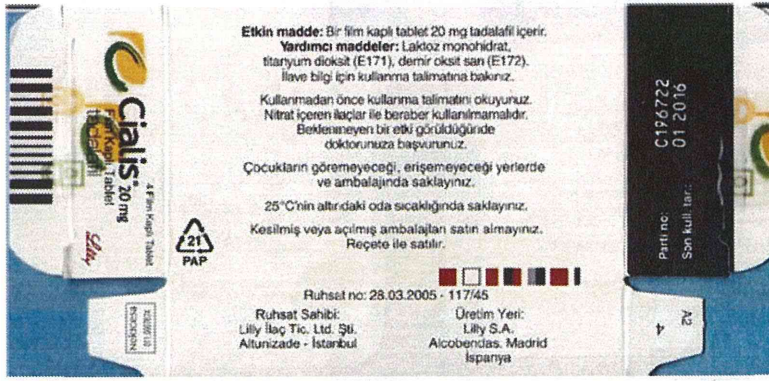
4 Film Kaplı Tablet
TA 4464

Cialis® 20 mg
Film Kaplı Tablet
tadalafil

Lilly



06-20-B1-SG-32



ボックスタイプ 2
11-20-B2-SG-28



ボックスタイプ 3
17-20-B3-CN-2-4



ボックスタイプ 4
17-20-B4-CN-2-5

図 4. 異なる製品の箱に入っていたシアリス



17-20-B3-CN-2-4

図 5. ボトルタイプ 1 のシアリス



20-100-C1-JPN-30



22-100-C1-CN-30



22-50-C1-CN-30



図 6. ボトルタイプ 2 のシアリス



24-50-C2-CN-30



24-100-C2-CN-30

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

オメプラゾール製剤の模造鑑別に関する研究

分担研究者 谷本 剛 （同志社女子大学 薬学部）
研究協力者 井元優美 （同志社女子大学 薬学部）
黒川 優 （同志社女子大学 薬学部）

研究要旨

【目的】模造医薬品の流通を防止するためには、巧妙化する模造医薬品の鑑別法を確立する必要がある。本研究では、発展途上国の一つであるカンボジアの薬局・薬店で収集された品質不良のオメプラゾール（OPZ）製剤について、電顕観察やX線CT断層撮影による製剤学的品質評価を行うことにより、品質不良の原因を解明するとともに、腸溶性（耐酸性）製剤の製造上の問題点から模造性を検討した。

【方法】カンボジアで入手したOPZ製剤91品目のカプセル内に充填された各顆粒について、腸溶性被膜の有無や顆粒内部を電顕やX線CTで観察し、観察結果と、酸性条件下と中性条件下での溶出挙動との関連を検討した。

【結果・考察】OPZ製剤中に含まれる各顆粒の電顕観察やX線CTの画像観察を行った結果、主として酸性条件下での溶出性が不良であったOPZ製剤のカプセル内には割けた顆粒や被膜が施されていない顆粒が含まれている製品が見出され、被膜の有無による2種類の顆粒がカプセルに充てんされていることが溶出性不良の一つの原因と推察された。また、腸溶性被膜のない顆粒の混在している製品には模造性が疑われ、OPZ製剤の模造鑑別における電顕やX線CT観察の有用性が示唆された。

A. 研究目的

日本をはじめとする先進国において、医薬品は製薬会社で品質管理が徹底されており、薬局等の医療機関で提供される医薬品は安全性や有効性が保証されている。

一方、多くの開発途上国では医薬品の製造管理や品質管理、および流通管理の体制が十分に備わっているとは言い難い現状にある。また、多くの医薬品が他国からの輸入に依存していることも多い。それに加えて、無許可薬局の存在が黙認されている実態もある。このような現状の下では、模造医薬品や品質の

劣化した医薬品が流通する可能性が高く、既にその一端が明らかにされている。

模造医薬品の様態には、①有効成分を含まないもの、②有効成分の含有量が少ないもの、③有効成分の品質が低品位なもの、④他の薬理活性成分を含むもの、⑤製剤特性が不良なもの、⑥包装が不良なもの、などがある。

発展途上国の一つであるカンボジア王国の首都 Phnom Penh、ベトナム国境付近の Svay Rieng 及び Kandal にある薬局・薬店で、2010年に収集されたオメプラゾール（OPZ）製剤には、主成分は含まれているにもかかわらず

らず、主として酸性条件下での溶出性不良を示す製品が多く存在した（Yoshida et al., 2014）。しかし、一部の品質不良OPZ製剤は、模造性が明らかにされていない。また、これらの製品は、全て輸入品であったことから、カンボジアだけではなく、世界的に流通している可能性が示唆された。

今年度は、OPZ製剤の品質不良の原因を解明する目的で、カプセル中に充填されて顆粒の電顕観察、X線CT断層撮影による製剤学的品質評価を行うとともに、製剤学的特徴から品質不良OPZ製剤の模造性を検討した。

B. 研究方法

B-1. 対象製剤

カンボジア王国の首都 Phnom Penh、ベトナム国境付近の SvayRieng 及び Kandal にある薬局・薬店で購入されたオメプラゾール製剤（OPZ 製剤：91 品目）を対象とした（Yoshida et al., 2014）。対象製剤はすべて顆粒を充填したカプセル剤であった。

B-2. 電子顕微鏡観察

OPZ 製剤のカプセル内容物を取り出し、無作為に顆粒 20 粒選ぶ。サンプル台に両面テープを貼り、その上に 20 粒の顆粒を並べ、白金コーティングを行い、下記の条件で電子顕微鏡観察を行った。

装置

HITACHI S-3400 形走査電子顕微鏡

HITACH E-1010 形イオンスプッター

観察条件

加速電圧：2.0～2.2 kV

プローブ電流：70.0

高真空モード

B-3. X線CT断層撮影

OPZ 製剤のカプセル内容物の顆粒をサブミクロンフォーカス X 線 CT システム(島津製作所製 SMX-160CTS)で断層撮影した。

C. 研究結果

C-1. 対象製品の品質（背景）

C-1-1. 定量試験

含量均一性試験で得た 10 カプセルの個々の定量値の平均値を製剤の定量値としたとき、OPZ 製剤 91 品目中 74 品目が 90%以上の含量を示した。

C-1-2. 製剤均一性

定量値が 90%以上の 74 製剤について含量均一性試験法で製剤均一性を評価した。表 1 に平均含量（表示量に対する%）と判定値を示した。日本薬局方の規定に従い、判定値 15 以下を適合とすると、31 品目が製剤均一性試験に適合したが、43 品目は判定値が 15 以上であり、製剤均一性に関して不良な製剤と評価された。

C-1-3. 溶出性

OPZ 製剤は腸溶製剤であるので、Acid stage（酸性条件）と Buffer stage（中性条件）の 2 条件で試験し、Acid stage では薬効成分は本質的には溶出してはならない。定量値が 90%以上の 74 製剤の溶出試験結果を表 2 に示した。この結果から明らかなように、全製剤 74 品目のうち 2/3 に相当する 50 品目が溶出性に関して不良な製剤であった。とりわけ、Acid stage での試験で不適となる製剤が溶出性不良な 50 品目のうちの 60%以上に相当する 33 品目も存在した。

C-2. 溶出性不良の原因解明

主として Acid stage の酸性条件下での溶出試験結果が不良であったことから、カプセル

内容物の腸溶性顆粒の製造工程が適切に管理されていないものと推定された。そこで、カプセル内顆粒の表面構造や内部構造を電顕観察やX線CTの画像解析で解析し、腸溶被膜の状態を検討した。その結果、割けた顆粒や被膜が施されていない顆粒がカプセルに充填されている製品のあることが判明した。

図1～4に代表的な製剤の電顕写真とX線CT断層撮影図を示した。図1および図2は、溶出試験及び製剤均一性試験に適合した製剤Sample No.7及びNo.42の電顕写真とX線CT断層撮影図であるが、いずれの製剤も淡黄色の顆粒のみが充填されており、顆粒には被膜が施されていた。一方、溶出試験及び製剤均一性試験に不適合であった製剤Sample No.34及びNo.55の電顕写真とX線CT断層撮影図を図3および図4に示したが、これらの製剤ではカプセル内に淡黄色顆粒と白色顆粒の2種類の顆粒が充填されていた。電顕観察では、両製剤とも淡黄色顆粒は表面が滑らかであり（写真D）、被膜で覆われていると推察されたが、白色顆粒の表面はざらついており（写真G）、被膜が施されていないように見えた。これら製剤の両顆粒をX線CTで断層撮影すると、淡黄色顆粒には被膜が明瞭に観察され（写真B,C）、白色顆粒には被膜は認められなかった（写真E,F）。

D. 考 察

入手した91品目のうち、含量が表示量の90%以上である製品は74品目であり、約20%に相当する17品目が含量不足であった。また、上記の74品目のうち約6割に相当する43品目は製剤均一性に関して不良であった。一方、溶出性に関しても74品目のうち2/3に相当する50品目が不適合であった。溶出試験での不適合はOPZ製剤の有効性に大きく関わり、とりわけ腸溶製剤である本剤においてAcid stageでの試験で不適合となる製剤が溶出性不良な50品目のうちの60%以上に相当する33品目も存在したことは由々しきことで、

カプセル内容物の腸溶性顆粒の製造工程が適切に管理されていないことを示すものと考えられた。

製造工程上の問題点を明らかにする目的で、電子顕微鏡による外観観察、X線CTによる断層撮影により内部構造観察により腸溶皮膜の状態を検討した。その結果、腸溶皮膜が施されていないと思われる顆粒を含む製剤が多数存在することが明らかになった。本報告では腸溶被膜が施されていない顆粒を含む典型的な品目2例の解析図を示したが、Acid stage（酸性条件下）で不適となった33品目のうち明らかに皮膜が施されていない顆粒を含む製剤の数は15品目あった。

本研究により、カンボジアで入手したOPZ製剤には胃溶性顆粒と腸溶性顆粒が混在しているカプセル剤が多数あることが明らかになり、これは医療上大きな問題と考えられる。また、外観検査から明らかに不適切なOPZ製剤も認められた。SP包装の1シート中に顆粒を含まない空カプセルのみが包装された製品（図5）が1品目、カプセルのキャップが二重になっている製品（図6）が1品目確認された。

カンボジアで流通しているOPZ製剤は、国産の製剤は極めて少なく、大半が輸入に頼っており、それもほとんどがインドからの輸入である。日本においても、インターネット等を介した個人輸入により、国外製医薬品を入手することができる状況にあることから、品質不良や模造が疑われる医薬品が国内に流入し、健康被害が生じる可能性がある。今回の研究で明らかになった品質不良のOPZ製剤が模造医薬品か否かは現時点では不明であるが、国民の健康を守る観点からは国内生産医薬品のみならず輸入医薬品に対しても製造工程管理や品質管理の観点からの評価・監視を強化し、不良医薬品の流通防止のための体制を早急に確立していく必要があるのではないかと考えられる。

E. 結 論

- ① カンボジアで流通しているOPZ製剤の溶出試験結果は多くの製剤において不良であった。これは本来腸溶性であるOPZ製剤のカプセル内の顆粒が、腸溶性被膜を有するものと有さないものを混在して充填されていることに起因していると推定された。
- ② このことは、カンボジアで流通しているOPZ 製剤の製造工程管理や品質管理が極めて不適切であることを示唆するものと考えられる。
- ③ 国民の健康を守るために国内生産医薬品のみならず輸入医薬品に対しても製造工程管理や品質管理の観点からの評価・監視を強化し、不良医薬品の流通防止のための体制を早急に確立していく必要があると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

黒川優、井元優美、相浦萌、森田敦子、渋谷安未、清水寛将、松尾純、吉田直子、坪井宏仁、木村和子、谷本 剛：開発途上国で流通している医薬品の品質に関する研究 その1：オメプラゾール製剤、日本薬学会第134年会、2014年3月（熊本）

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

Yoshida N, Khan MH, Tabata H, Dararath E, Sovannarith T, Kiet HB, Nivanna N, Akazawa M, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K: A cross-sectional investigation of the quality of selected medicines in Cambodia in 2010. BMC Pharmacol Toxicol 15: 13, 2014. [http://www.biomedcentral.com/content/pdf/2050-6511-15-13.pdf]

表 1 含量均一性試験の結果

No.	平均含量 (mean±S.D.)	判定値	No.	平均含量 (mean±S.D.)	判定値	No.	平均含量 (mean±S.D.)	判定値	No.	平均含量 (mean±S.D.)	判定値
1	100.1±2.4	5.8	21	95.1±3.5	11.8	41	88.9±3.4	17.7	61	112.2±8.2	30.3
2	109.5±5.9	6.3	22	101.3±5.2	12.6	42	104.4±6.2	17.7	62	118.5±5.7	30.7
3	101.3±2.8	6.7	23	98.4±5.3	12.9	43	87.7±3.0	18.1	63	113.4±8.2	31.6
4	102.6±7.7	7.7	24	95.4±4.1	13.1	44	96.3±7.2	19.4	64	92.0±10.7	32
5	95.8±2.1	7.7	25	101.5±5.5	13.1	45	93.2±6.1	19.9	65	116.7±8.4	35.2
6	96.1±2.5	8.5	26	97.4±5.0	13.1	46	110.1±4.8	20.2	66	123.7±5.5	35.3
7	99.4±3.5	8.5	27	94.3±3.8	13.3	47	103.7±9.3	20	67	77.8±8.2	40.2
8	101.6±3.7	8.6	28	96.3±4.7	13.5	48	104.0±7.4	20.3	68	95.5±15.6	40.5
9	104.7±2.3	8.7	29	114.6±11.3	13.9	49	99.6±8.2	20.4	69	84.7±13.0	44.8
10	97.0±3.2	9.3	30	96.8±5.1	14.1	50	107.5±6.1	20.7	70	86.3±13.9	45.6
11	99.8±3.9	9.3	31	94.2±4.4	14.9	51	108.3±6.2	21.6	71	110.3±16.3	48
12	101.9±4.3	9.9	32	94.5±4.8	15.5	52	102.6±9.0	22.8	72	73.4±10.2	49.7
13	103.7±3.4	10.2	33	104.7±5.2	15.6	53	109.5±6.5	23.6	73	58.3±7.2	57.6
14	95.9±3.3	10.5	34	99.9±6.2	15.8	54	116.4±3.9	24.3	74	75.0±26.3	86.6
15	110.1±4.8	11.4	35	89.6±3	16	55	88.6±6.1	24.5			
16	95.5±3.5	11.4	36	93.0±4.4	16.1	56	106.5±8.3	24.8			
17	105.2±3.2	11.5	37	95.8±5.8	16.7	57	113.0±6.7	27.5			
18	96.9±4.1	11.5	38	95.9±6.1	17.2	58	92.4±9.4	28.8			
19	99.1±4.8	11.6	39	98.9±7.3	17.6	59	86.7±7.5	29.8			
20	97.8±4.5	11.6	40	91.4±4.4	17.7	60	121.1±4.3	30			

表 2 溶出試験の結果

No.	Manufacturing Country	Acid Stage				Buffer Stage			
		Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	Acid stage Judge	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	Buffer stage Judge
1	India	38.7	4.7	12.2	fail	50.3	11.9	23.6	fail
2	India	3.9	1.7	42.3	pass	44.1	8.5	19.2	fail
3	India	-	-	-	pass	73.4	3.9	5.3	fail
4	India	-	-	-	pass	82.5	17.8	21.6	fail
5	India	-	-	-	pass	84.7	2.5	3.0	pass
6	India	4.2	1.5	36.1	pass	84.9	4.7	5.6	pass
7	India	-	-	-	pass	94.8	7.6	8.0	pass
8	India	25.6	1.1	4.3	fail	27.7	1.2	4.4	fail
9	India	18.8	3.5	18.7	fail	31.2	11.9	38.1	fail
10	India	23.2	10.5	45.1	fail	58.6	13.0	22.1	fail
11	India	13.7	9.5	69.6	fail	72.0	16.6	23.0	fail
12	India	-	-	-	pass	96.2	2.7	2.8	pass
13	Cyprus	4.0	2.8	69.9	pass	81.4	8.9	10.9	pass
14	India	2.5	2.0	79.1	pass	80.4	27.7	34.4	fail
15	Bangladesh	-	-	-	pass	89.8	12.7	14.2	pass
16	India	1.7	0.9	50.4	pass	96.0	1.3	1.4	pass
17	India	0.5	0.7	131.3	pass	70.6	16.3	23.0	fail
18	Cambodia	13.1	8.4	64.4	fail	55.5	3.8	6.9	fail
19	India	32.6	3.9	12.0	fail	38.7	4.9	12.6	fail
20	India	-	-	-	pass	71.3	13.8	19.4	fail
21	India	3.5	1.1	31.9	pass	95.9	3.9	4.1	pass
22	India	-	-	-	pass	92.1	2.2	2.4	pass
23	India	-	-	-	pass	95.1	1.7	1.8	pass
24	Cyprus	-	-	-	pass	77.4	5.9	7.7	fail
25	India	26.8	6.0	22.2	fail	50.3	21.1	41.9	fail
26	India	24.3	2.5	10.3	fail	27.7	1.8	6.4	fail
27	India	-	-	-	pass	97.3	7.5	7.7	pass
28	India	0.0	7.5	48.6	pass	70.9	13.7	19.3	fail
29	India	18.9	14.6	77.3	fail	55.4	22.5	40.6	fail
30	India	7.1	4.1	58.6	pass	42.4	5.2	12.1	fail
31	India	4.3	6.3	147.6	fail	85.0	9.9	11.6	pass
32	India	6.9	2.4	35.3	fail	72.9	3.9	5.3	pass
33	India	31.6	3.2	10.0	fail	45.6	8.2	17.9	fail
34	India	0.0	2.8	9.7	pass	77.9	2.4	3.1	fail

表 2 溶出試験の結果（続き）

35	India	-	-	-	pass	89.6	2.4	2.7	pass
36	India	15.9	4.5	28.0	fail	42.2	3.6	8.5	fail
37	India	6.6	7.9	119.6	fail	73.7	3.6	4.9	fail
38	India	33.4	4.3	12.9	fail	42.1	6.0	14.3	fail
39	India	28.6	4.9	17.1	fail	39.8	14.9	37.4	fail
40	India	32.5	2.6	8.1	fail	22.3	1.7	7.7	fail
41	India	-	-	-	pass	95.5	3.0	3.2	pass
42	India	1.5	5.2	40.5	pass	72.9	4.6	6.4	fail
43	India	1.8	1.8	97.7	pass	53.9	28.4	52.8	fail
44	India	30.5	1.8	6.1	fail	29.4	1.9	6.4	fail
45	India	32.4	1.0	3.0	fail	30.8	1.1	3.5	fail
46	Cambodia	19.8	6.8	34.3	fail	59.1	6.1	10.3	fail
47	India	-	-	-	pass	90.5	2.4	2.6	pass
48	India	5.8	13.9	242.3	fail	76.2	2.2	2.8	fail
49	India	9.1	7.0	77.3	fail	69.4	15.8	22.8	fail
50	India	29.0	2.5	8.6	fail	26.5	4.4	16.6	fail
51	India	4.8	4.6	96.0	pass	51.6	17.4	33.7	fail
52	India	20.4	14.4	70.5	fail	53.8	8.5	15.8	fail
53	India	0.4	0.1	16.1	pass	92.1	2.1	2.3	pass
54	India	31.7	3.8	12.1	fail	41.8	2.4	5.6	fail
55	India	28.8	3.9	13.6	fail	35.1	2.8	8.0	fail
56	India	36.5	5.7	15.6	fail	40.2	8.5	21.2	fail
57	India	2.4	0.3	12.6	pass	84.9	4.6	5.4	pass
58	India	-	-	-	pass	90.0	2.2	2.5	pass
59	India	-	-	-	pass	91.4	3.2	3.5	pass
60	India	-	-	-	pass	71.8	3.2	4.4	fail
61	India	8.3	6.2	75.5	pass	70.6	3.6	5.1	fail
62	India	40.5	4.3	10.7	fail	49.8	6.7	13.4	fail
63	India	31.2	2.1	6.8	fail	29.3	2.1	7.3	fail
64	India	26.5	3.0	11.2	fail	35.1	4.7	13.3	fail
65	India	-	-	-	pass	80.3	37.1	46.2	fail
66	India	1.8	0.9	48.8	pass	84.2	8.8	10.5	pass
67	India	11.8	2.0	17.1	fail	61.2	6.7	10.9	fail
68	India	19.4	5.1	26.1	fail	54.0	14.2	26.4	fail
69	India	-	-	-	pass	91.2	4.9	5.4	pass
70	India	-	-	-	pass	105.3	2.0	1.9	pass
71	India	2.5	0.7	26.0	pass	87.4	2.5	2.8	pass
72	India	-	-	-	pass	98.2	1.6	1.6	pass
73	India	-	-	-	pass	78.4	18.7	23.8	fail
74	India	-	-	-	pass	91.4	6.7	7.3	pass

図 1 溶出試験及び製剤均一性試験に適合した製剤の電顕図とX線CT断層写真

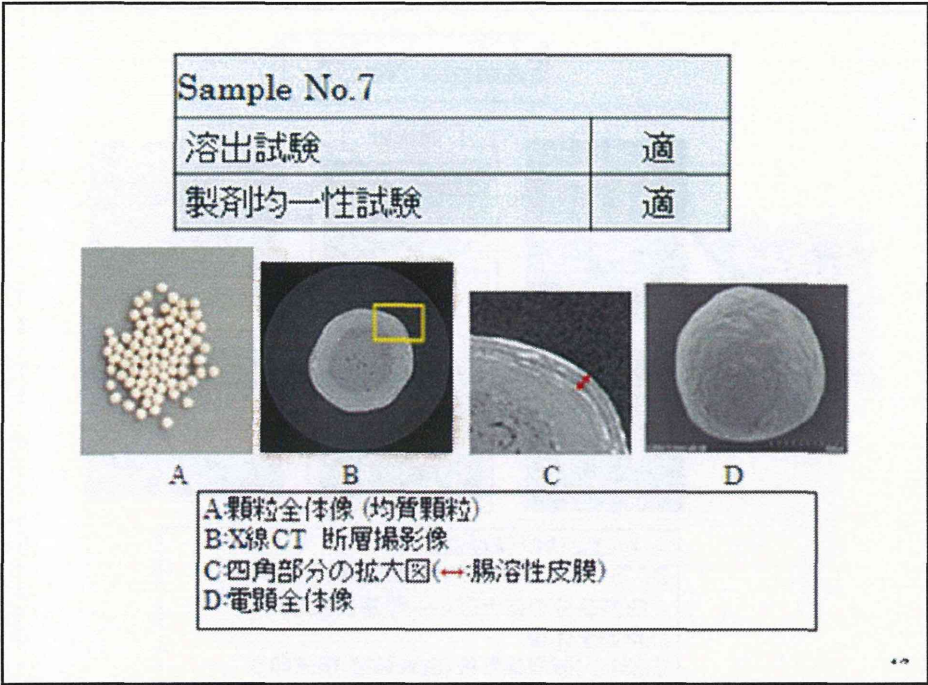


図 2 溶出試験及び製剤均一性試験に適合した製剤の電顕図とX線CT断層写真

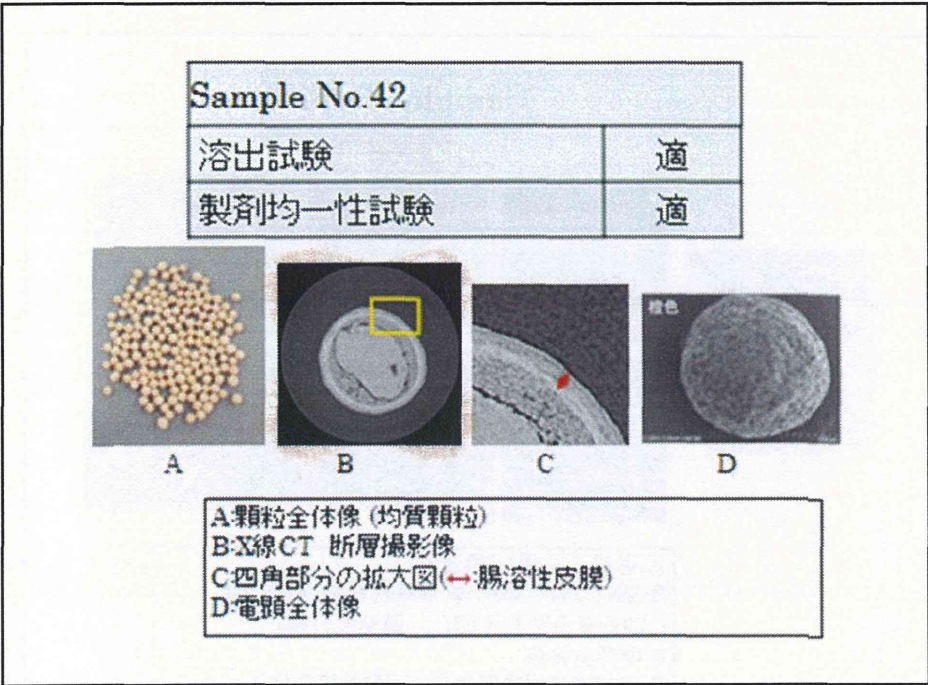


図 3 溶出試験及び製剤均一性試験に適合しない製剤の電顕図とX線CT断層写真

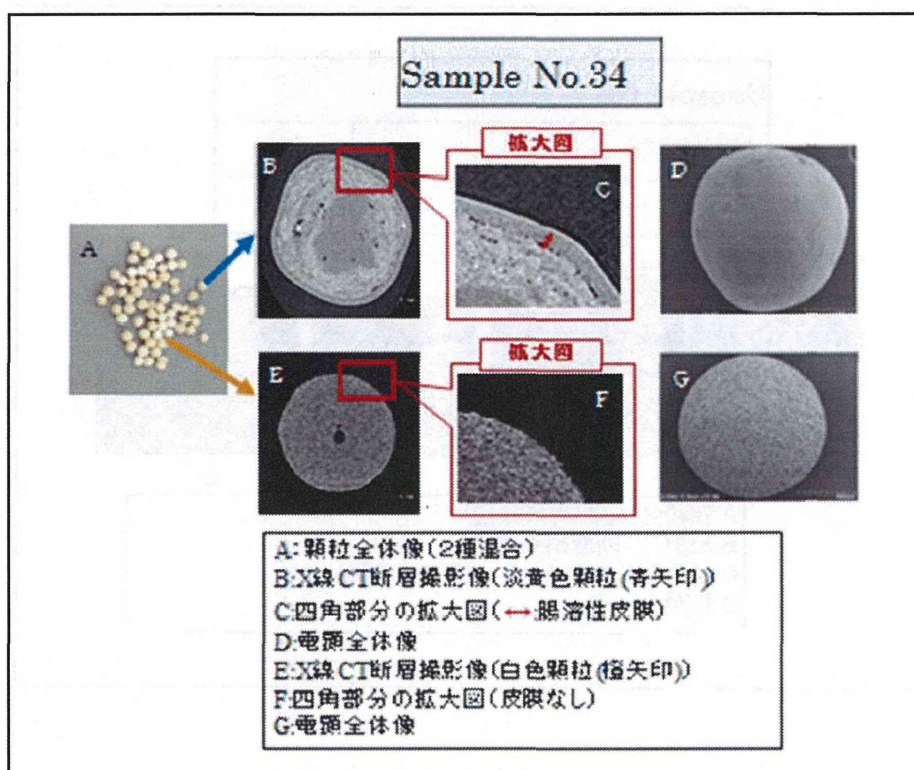


図 4 溶出試験及び製剤均一性試験に適合しない製剤の電顕図とX線CT断層写真

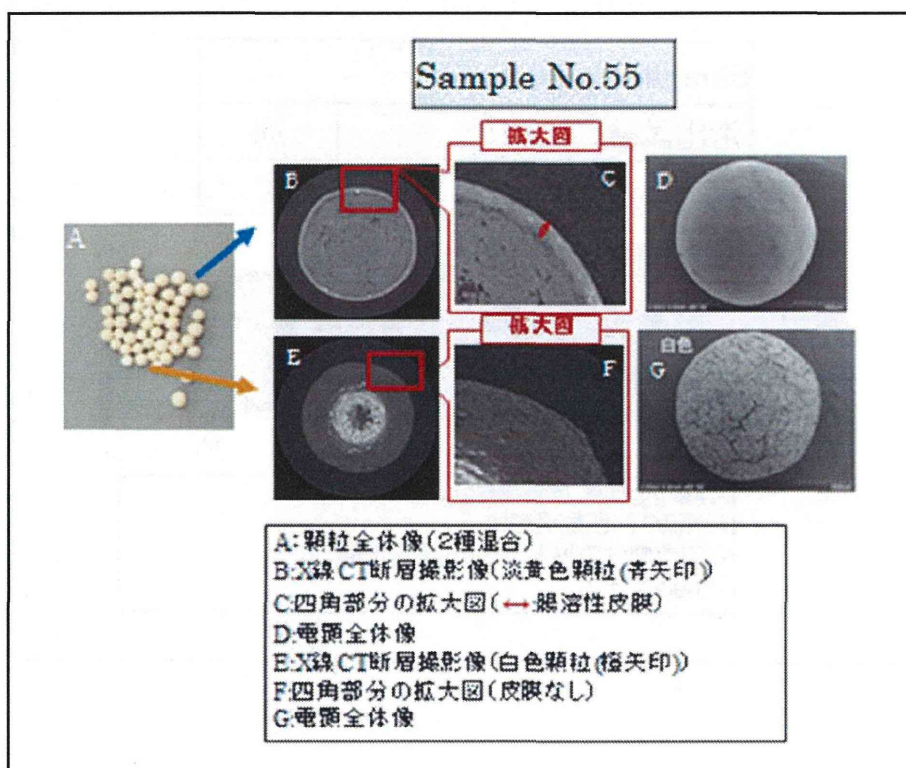


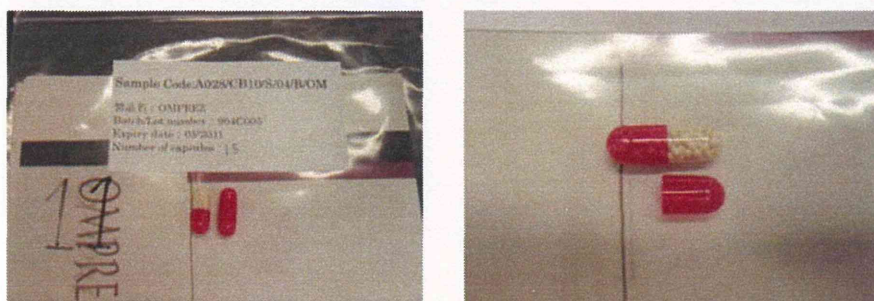
図5 Sample No.19 写真左：外観 写真右：拡大図



図6 Sample No.11

写真左：正常カプセル（左）、二重キャップカプセル（右）

写真右：二重のキャップを外した状態



Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
N. Yoshida, M.H. Khan, H. Tabata, E. Dararath, T. Sovannarith, H.B. Kiet, N. Nivanna , M. Akazawa, H. Tsuboi, K Kimura	A cross-sectional investigation of the quality of selected medicines in Cambodia in 2010	BMC Pharmacology and Toxicology doi:10.1186/2050-6511-15-13 http://www.biomedcentral.com/content/pdf/2050-6511-15-13.pdf			2014
N. Takahashi, H. Tsuboi, N. Yoshida, T. Tanimoto, M.H. Khan, K. Kimura	Investigation Into the Antinfluenza Agent Oseltamivir Distributed via the Internet in Japan	Therapeutic Innovation & Regulatory Science doi:10.1177/2168479013500966	47(6)	699-705	2013
M.H. Khan, K. Hatanaka, T. Sovannarith, N. Nivanna, Lidia C C Casas, N. Yoshida, H. Tsuboi, T. Tanimoto and K. Kimura	Effects of packaging and storage conditions on the quality of amoxicillin - clavulanic acid an analysis of Cambodian samples	BMC Pharmacology and Toxicology doi:10.1186/2050-6511-14-33			2013

平成25年度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

「地球規模の模造薬（カウンターフィット薬）蔓延に対する規制と健康影響に関する調査研究」

平成25年度研究報告書

2014年3月31日 発行

代表者 木村 和子

連絡先 金沢大学医薬保健研究域薬学系 国際保健薬学研究室

〒920-1192 石川県金沢市角間町

TEL/FAX 076-234-4402
