

No.	発生前	発生前	健康被害	原因	論文
36	1990	ナイジェリア	100人以上の子供が死亡	間違ったラベルが貼られた致死量のジエチレングリコール	Stearn. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-61
37	1990	バングラディッシュ	51人が子供を含む236人が死亡	溶解液としてジエチレングリコールを使用したパラセタモール	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
38	1987	スペイン	5人が死亡	溶解液としてジエチレングリコールを使用したスルファジアジン	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
39	1986	インド	14人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したグリセリン	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
40	1986	インド	10人以上が死亡	不純なグリセリン	Gautam et al., Postgrad Med J. 2009 May;85(1003):251-6.
41	1982	アメリカ合衆国	7人が死亡	シアン化物が混入したパラセタモール	Cockburn et al., PLoS Med. 2005 Apr;2(4):e100.
42	1980	アメリカ合衆国	何人かの大人が死亡	街上販売薬として売られていたフェンタニルの過剰服用	Brittain. J Toxicol Clin Toxicol. 1982 Dec;19(10):1123-6.
43	1969	南アフリカ	7人の子供が死亡	溶解液としてジエチレングリコールを使用した鎮痛剤	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
44	1969	南アフリカ	7人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
45	1937	アメリカ合衆国	34人の子供を含む105人が死亡	ジエチレングリコールが混入したスルファニルアミド	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
46	不明	アメリカ合衆国	1人の青少年が死亡	インターネットで購入した鎮痛薬	Liang et al., Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
47	不明	アメリカ合衆国	10人の子供が死亡	破傷風菌で汚染されたジフテリア抗毒素	Wan Po. Lancet. 2001 Jun 16;357(9272):1904.
48	不明	アメリカ合衆国	34人の子供を含む105人が死亡	プロピレングリコールのかわりにジエチレングリコールを使用したスルファニルアミド	Wan Po. Lancet. 2001 Jun 16;357(9272):1904.
49	不明	アメリカ合衆国	81人が死亡	不純物が混入したヘパリン	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.
50	不明	アルゼンチン、バングラディッシュ、インド、ナイジェリア、ハイチ	500人以上が死亡	グリセリンの代わりに使用したエチレングリコール	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
51	不明	アルゼンチン、バングラディッシュ、ナイジェリア	500人以上が死亡	ジエチレングリコール	Gautam et al., Postgrad Med J. 2009 May;85(1003):251-6.
52	不明	インド	30人の子供が死亡	ジエチレングリコール	Hellstrom. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):1-3.
53	不明	カナダ	1人の高齢者が死亡	インターネットで購入した医薬品	Liang et al., Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
54	不明	世界中	何人かが死亡	不純のヘパリン	Liang et al., Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
55	不明	ナイジェリア	100人の子供が死亡	有毒溶媒で薄められた鎮咳シロップ	Hellstrom. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):1-3.
56	不明	ハイチ	85人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
57	不明	ハイチ、インド、ナイジェリア、バングラディッシュ	急性腎不全により500人以上が死亡	ジエチレングリコールを使用したパラセタモールや鎮咳シロップ	Hall et al., Am J Trop Med Hyg. 2006 Nov;75(5):804-11.
58	不明	ハイチ、ナイジェリア、バングラディッシュ、インド、アルゼンチン	500人以上が死亡	ジエチレングリコールが混入したパラセタモールシロップ	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.
59	不明	パキスタン、アフガニスタン国境	熱帯熱マラリアの流行	スルファドキシニルピリメタミン	Fernandez et al., Analyst. 2011 Aug 7;136(15):3073-82.
60	不明	バングラディッシュ	何百人もの内臓リーシュマニア症患者が治療に失敗	成分が含まれていないミルテホシン（内臓リーシュマニア症治療薬）	Newton et al., Trends Pharmacol Sci. 2010 Mar;31(3):99-101.
61	不明	バングラディッシュ	中毒により少なくとも51人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したパラセタモールシロップ	Jackson et al., Int J Clin Pract. 2010 Mar;64(4):497-504.
62	不明	バングラディッシュ	何百人もの内臓リーシュマニア症患者が治療に失敗	『Miltefosin』と表記された医薬品	Dorlo et al., Analyst. 2012 Mar 7;137(5):1265-74.
63	不明	ベネズエラ	3日熱マラリアを発症	含有量の少ないプリマキン	Newton et al., Trends Pharmacol Sci. 2010 Mar;31(3):99-101.
64	不明	ハイチ	約80人の子供が死亡	間違ったラベルが貼られた致死量のジエチレングリコール	Stearn. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-61
65	不明	モーリシャス	目の感染症を引き起こした	緑膿菌で汚染されたゲンタマイシン点眼薬	Newton et al., Lancet Infect Dis. 2006 Sep;6(9):602-13.

表 4. 模造薬による健康被害事例（重複を除く）

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文	Form
1	調査中	調査中	急性肝不全	漢方薬 Tiger King に含有されていたシルデナフィル	Nissan R, et al. Current Drug Safety 2016; 11: 184-8.	
2	2014	ナイジェリア	105患者において、服用後にけいれん発作の頻度上昇	フェノバルビタール成分の欠如	Otte WM, et al. The Lancet Neurology 2015; 14: 1075-6.	
3	2013	ギニアビサウ	模造抗てんかん薬で、2人死亡、74人重積発作または発作頻度上昇	フェノバルビタール成分の欠如	Otte WM, et al. The Lancet Neurology 2015; 14: 1075-6.	
4	2010	中国	80人が急性眼内炎、うち21人が前房蓄膿と重度の硝子体炎	ベバシズマブ	Wang F. et al., Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):355-61.	
5	2009	中国	2人が死亡、9人が入院	通常の6倍量のグリベンクラミド	Lewis. CMAJ. 2009 Nov 10;181(10):E237-8.	
6	2008	アメリカ合衆国	785人がアレルギー反応、約100人が死亡	中国製の過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリン	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012; 25.	
7	2008	シンガポール	重症の低血糖により130人が入院に搬送、1人が神経低糖症により昏睡状態、4人が死亡	グリベンクラミドが混入したタグラフィル	Kao et al., N Engl J Med 360:7734-6.	
8	2008	ナイジェリア	約100人の幼児が死亡	ジエチレングリコールが混入したパラセタモールシロップ	Marini et al., J Pharm Biomed Anal. 2010; 53(5):1278-87.	
9	2007	カナダ	58歳の女性が死亡	インターネットで購入した致死量の15倍量のアルミニウムを含んだタイレノール	Cheng et al., Health Law Can. 2008 Jun;28(4):78-89.	
10	2006	カナダ	4人が死亡	タルクで作られたノルバスク	Cheng et al., Health Law Can. 2008 Jun;28(4):78-89.	
11	2006	パナマ	約200人が死亡	グリセリンの代わりにジエチレングリコールを使用した鎮咳シロップ	Seiter. Clin Pharmacol Ther. 2009 Jun;85(6):576-8.	
12	2006	ミャンマー	23歳の男性が死亡	含有量の少ないアーテスネート	Atemnkeng et al., Trop Med Int Health. 2001 Jan;12(1):68-74.	
13	2005	アメリカ合衆国	5人が死亡	含有量の多いデキストロメトルファン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88.	Review
14	2004	アルゼンチン	2人の女性が死亡、1人は26週の未熟児を出産	鉄剤注射	Stoneman et al., J Midwifery Womens Health 2011 Nov-Dec;56(6):636-8.	
15	2002	アメリカ合衆国	1人の女性が死亡	表示規格の1/20のエポエチンアルファ	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.	
16	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	含有量の少ないスルファドキシニ/ピリメタミド	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.	
17	1998	インド	39人の幼児が死亡	ジエチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Mukhopadhyay. Anal Chem. 2007 Apr 1;79(7):2622-7.	
18	1998	ブラジル	約200人が望んでいない妊娠	小麦粉で作られた避妊薬	Wertheimer et al., Expert Opin Drug Saf. 2007 Jul;4(4):619-22.	
19	1998	ロシア	1,000人が入院	インスリン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88.	Review
20	1996	ハイチ	89人以上の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したパラセタモールシロップ	Baratta et al., Croat Med J. 2012 Apr;53(2):173-84.	
21	1995	ニジェール	2,500人が死亡	有効成分のない髄膜炎ワクチン	Burki. Lancet Infect Dis. 2010 Sep;10(9):555-6.	
22	1992	バングラディッシュ	339人の子供が死亡	ジエチレングリコールで汚染されたパラセタモールシロップ	Manchester. Nurs N Z. 2005 Apr;11(3):10.	
23	1990	ナイジェリア	109人の子供が死亡	ジエチレングリコールの代わりにジエチレングリコールが使用されたパラセタモールシロップ	Garuba et al., Global Health. 2009 Oct 29;5:14.	
24	1988	ナイジェリア	21歳の女性が高血糖により死亡	含有量の少ないインスリン	Cheng. J Diabetes Sci Technol. 2009 Nov 1;3(6):1516-20.	
25	不明	日本	低血糖	グリベンクラミドが混入したシルデナフィル	N.Kuramoto et al., Diabetes Res Clin Pract. 2015 Apr;108(1):e8-e10.	
26	不明	イギリス	26歳の男性が腹痛と脳障害	インターネットで購入したシルデナフィル	Barber et al., J R Soc Med. 2011 Mar;104(3):120-3	
27	不明	アメリカ合衆国	皮膚の発疹、組織の膨張	セロスティム	[No authors listed] AIDS Patient Care STI 2001 Aug;15(8)	
28	不明	オーストラリア	54歳の男性が重度の低血糖により入院	ベトナムで購入したグリベンクラミドが混入したシアリス	Chaubey et al., Med J Aust. 2010 Jun 21;192(12):716-7.	

表 6 開発途上国と先進国で問題となった医薬品

発展途上国	<ul style="list-style-type: none"> ・ 解熱鎮痛・鎮咳薬：パラセタモール、デキストロメトルファン、鎮咳シロップ ・ 性機能改善薬：シルデナフィル ・ 避妊薬 ・ 糖尿病治療薬：グリベンクラミド、インスリン ・ 抗マラリア薬：アーテスネート ・ 髄膜炎ワクチン ・ 注射用鉄剤 ・ 抗がん剤：ベバシズマブ
先進国	<ul style="list-style-type: none"> ・ 解熱鎮痛・鎮咳薬：タイレノール ・ 性機能改善薬：タダラフィル、シアリス、シルデナフィル ・ 降圧薬：ノルバスク ・ 抗凝固薬：ヘパリン ・ ホルモン剤：エポエチンアルファ、セロスティム

図 4 開発途上国と先進国で問題となった医薬品

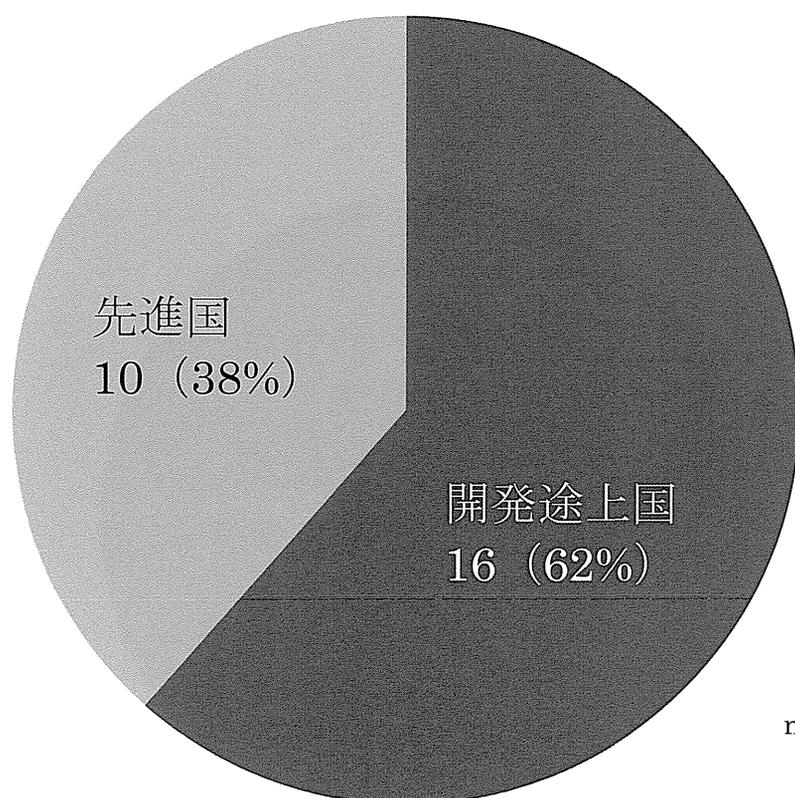


図 5 医薬品別健康被害事例数

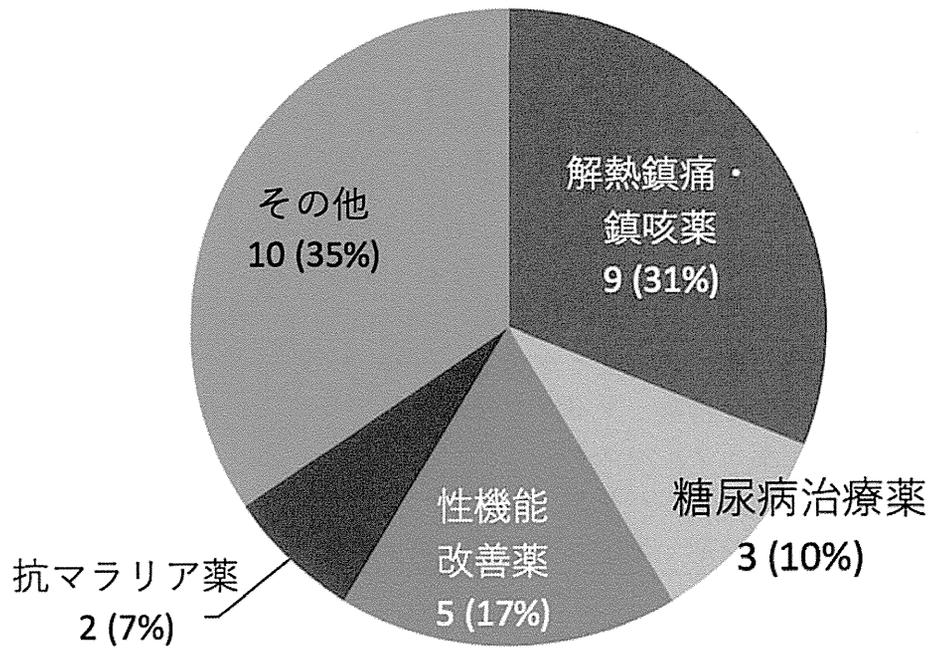


図 6 医薬品様態別事例数

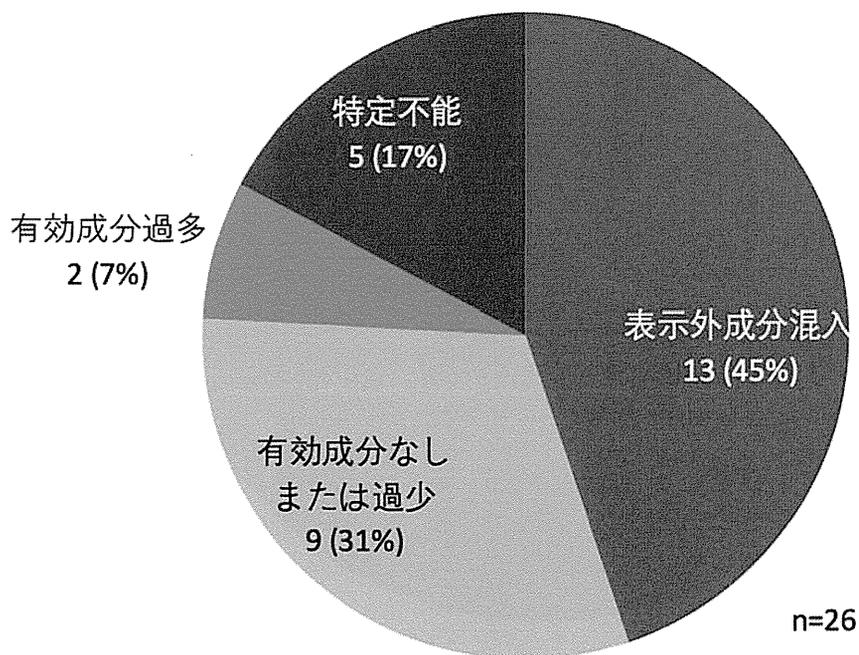
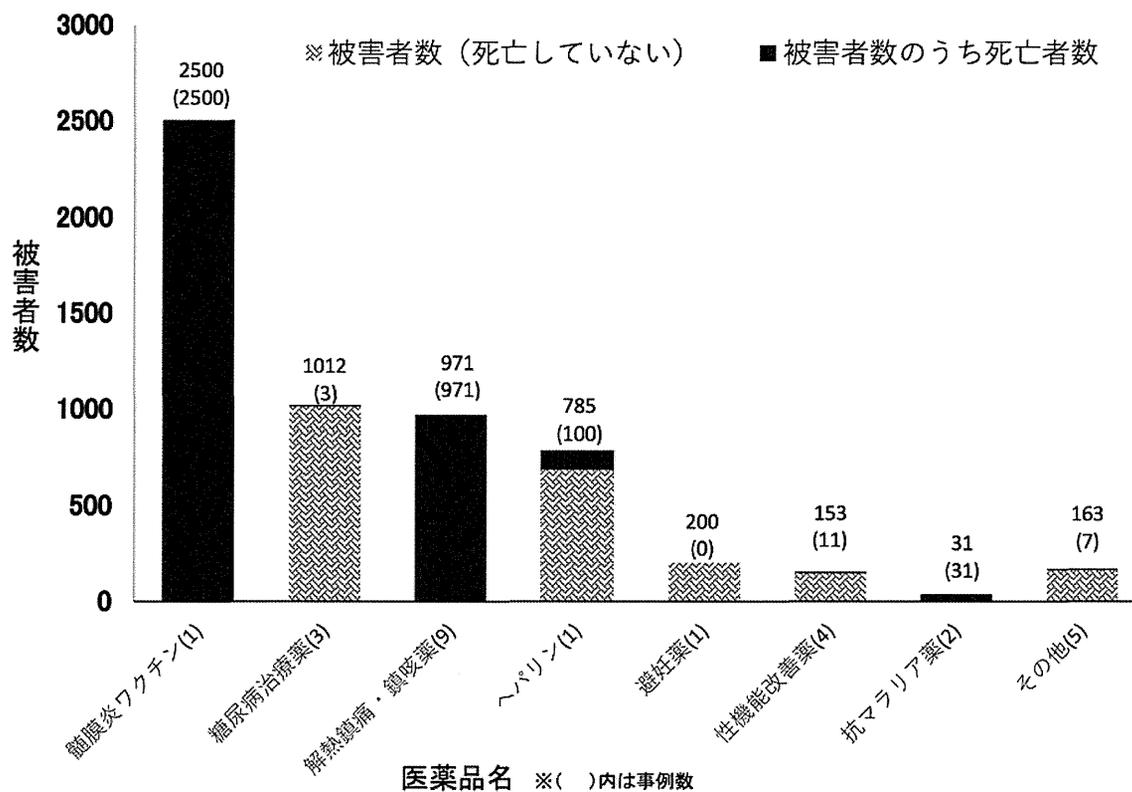


図7 医薬品別被害者数



厚生労働科学研究費補助金
(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

個人輸入オメプラゾール製剤と東南アジア流通品との比較

分担研究者	谷本 剛	(同志社女子大学薬学部)
	吉田 直子	(金沢大学医薬保健研究域薬学系)
研究協力者	木村 和子	(金沢大学医薬保健研究域薬学系)
	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つである。過去に行われた調査により、東南アジアで流通していたオメプラゾール製品（東南アジア流通品）について、その約40-50%が品質不良品であることが指摘された。当該品質不良品と同じ製造会社の製品がインターネット上で販売されていることから、当研究班は、平成25年度に、インターネット上に流通するオメプラゾール製剤（個人輸入品）を対象とした試買調査を実施したが、個人輸入品には製剤学的に明らかな品質不良は認められなかった。本年度は、東南アジア流通品と個人輸入品との品質差の原因を明らかにすることを目的とした。

【方法】平成25年度の試買調査において入手した個人輸入品と、2010年と2013年にそれぞれカンボジアとミャンマーの薬局から購入した東南アジア流通品のうち、共通する製造会社のオメプラゾール製品を対象として、溶出プロファイル分析、赤外分光分析、ラマン散乱分析、X線CT画像分析を行った。

【結果・考察】我々が入手したオメプラゾール製品のうち、個人輸入品と東南アジア流通品とで共通の製造会社は2社あり、それぞれが製造するオメプラゾール製品計3製品（カプセル剤）について、分析を行った。溶出プロファイルを比較した結果、個人輸入品の溶出性に問題は認められなかったが、東南アジア流通品において、本来溶出しないはずの酸性条件下でのオメプラゾールの溶出と分解が認められ、その後の中性条件下では十分な溶出が得られず、カプセル内の顆粒の腸溶性皮膜が十分に機能していないことに起因する溶出性不良品の存在が示唆された。赤外分光分析において、個人輸入品と東南アジア流通品に明らかな差異は認められなかった。ラマン散乱分析では、1製品において、個人輸入品と東南アジア流通品それぞれの顆粒表面皮膜から得られたラマンスペクトルが異なっており、X線CT分析では、それぞれの顆粒構造に違いがみられた。

【結論】同じ製造会社の同一製品名の製品であっても、個人輸入品と東南アジア流通品で品質や皮膜組成、製剤構造に差異が認められたことから、製造工程が異なる可能性が示唆された。これらの製造会社は、腸溶性製剤を製造する技術があるにもかかわらず、途上国向けに品質不良のオメプラゾール製剤を製造していると懸念される。本研究では個人輸入品の製剤的品質に問題は認められなかったが、日本にも品質不良品がインターネット経由で個人輸入される恐れもある。個人輸入された医薬品による健康被害を未然に回避するために、消費者に対する強力な注意喚起が必要であると考えられる。

A. 研究目的

オメプラゾールは、プロトンポンプインヒビター (PPI) 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。米国等一部の国では一般用医薬品 (OTC 薬) として承認されているが、日本では処方箋医薬品として承認されている。

2010年にカンボジアの薬局・薬店で購入したオメプラゾール製剤の約50%に溶出性不良が認められ、品質不良品の流通が明らかとなった (Yoshida et al., 2014)。また、2014年においてミャンマーの薬局・薬店で購入したオメプラゾール製剤の約40%に品質不良が認められ、品質不良品の流通が明らかとなった。これらの品質不良が指摘されたオメプラゾール製剤のほとんどはインドからの輸入製品であった。平成25年度と平成26年度に当研究班が行った試買調査において、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たが、個人輸入により購入したオメプラゾール製剤には、薬局方に準じた品質試験において、品質不良が認められなかった。これらのことから、同じ製造会社の製品でも個人輸入により日本に流入したオメプラゾール製剤と東南アジア流通品には品質差があることが考えられた。

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と東南アジア諸国に流通するオメプラゾール製剤の品質を比較し、同じ製造会社の製品における品質差とその原因を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

B-1. 対象医薬品

①個人輸入品

個人輸入より入手した Dr.Reddy's 製オメプラゾール製剤 OMEZ と Cipla が販売するオメプラゾール製剤 Omecip (製造者: Tirupati

Medicare Limited, 販売者: CIPLA LTD) を対象とした。いずれもカプセル剤であった。

②東南アジア流通品

東南アジアの薬局で購入した Dr.Reddy's 製オメプラゾール製剤 OMEZ と Cipla 製オメプラゾール製剤 LOMAC-20 を対象とした。

B-2. 酸による分解物のピーク確認

酸に不安定であるオメプラゾールについて、分解物と思われるピークを確認するために行った。オメプラゾール標準製剤の酸性条件における時間経過に伴うオメプラゾールの減少量及び分解物によるピークを確認した。

B-3. 溶出プロファイル

品質試験で不適合だった東南アジア流通品について、より詳細な溶出挙動を確認する目的で溶出プロファイルを作成し、インターネットを介した個人輸入で入手した製品のものと比較した。溶出試験は、英国薬局方 (BP) 2009に基づいて行われた。酸性溶媒による溶出試験 (acid stage) を行った後に、中性条件での溶出 (buffer stage) を始めて、5分、10分、20分、30分、45分および60分における溶出率を確認した。また、この結果と比較するために、acid stage を行わない buffer stage のみの溶出試験を行った。

B-4. 赤外分光分析

赤外分光分析装置を使用して、対象医薬品の赤外分光スペクトルを得た。個人輸入品と東南アジア流通品から得られた赤外分光スペクトルを比較した。

B-5. ラマン散乱分析

ハンディラマン散乱分析装置を使用して、対象医薬品のラマンスペクトルを得た。個人輸入品と東南アジア流通品から得られたラマンスペクトルを比較した。

B-6. X線コンピュータ断層撮影 (CT)

マイクロ X 線 CT 装置を使用して、対象医薬品のカプセル内に封入された顆粒の X 線 CT 画像を得た。個人輸入品と東南アジア流通品から得られた X 線 CT 画像を比較した。

C. 研究結果

C-1. 外観観察

比較するサンプルの概要を Table 1 に示す。また、比較する Cipla 製のサンプルの写真を Figure 1-1 と Figure 1-2 に、Dr.Reddy's 製のサンプルの写真を Figure 2-1 と Figure 2-2 に示す。Dr.Reddy's 製のサンプルでは、個人輸入品とカンボジア、ミャンマー流通品では、製造会社の住所が異なっていた。

C-2. 酸による分解物のピーク

まず酸によってオメプラゾールが分解した際に現れるピークを確認するため、オメプラゾール標準製剤を酸性溶媒中に溶解させ、時間経過によるオメプラゾールの減少と分解物によるピークを確認した。時間経過に伴うピークを Figure 3 に示した。また、保持時間 11 分あたりに見られるピークは内標準物質であるランソプラゾールのピークである。この結果、測定開始後 90 分でオメプラゾールがほぼなくなった。雑ピークのうち、時間経過に伴って面積が増加するピークが 2 点（保持時間約 3.8 分、約 14 分）見られたため、これが、オメプラゾールが酸で分解したことによるピークと判断した。

C-3. サンプルの溶出性低下の原因追究

同じ製造会社の製品でも、個人輸入品ではすべてのサンプルが溶出試験に適合となったのに対し、ミャンマー流通品では Dr.Reddy's 製では 18 サンプル中 9 サンプル (50%)、Cipla 製では 4 サンプル中 4 サンプル (100%) が、カンボジア流通品では Dr.Reddy's 製では 4 サンプル中 0 サンプル (0%)、Cipla 製では 5 サンプル中 5 サンプル (100%) が不適合の判定

となった。比較する Cipla 製のサンプルの溶出試験の詳細結果を Table 2-1 に、Dr.Reddy's 製のサンプルの溶出試験の詳細結果を Table 2-2 に示す。不適合サンプルのうち、Cipla 製ではカンボジア流通品 5 サンプル中 5 サンプル (100%) が、ミャンマー流通品 4 サンプル中 4 サンプル (100%)、Dr.Reddy's 製ではミャンマー流通品 18 サンプル中 9 サンプル (50%) が酸性条件での Q=10 を超える溶出を示した。また、これらのサンプルのうち、Cipla 製ではカンボジア流通品 5 サンプル中 5 サンプル (100%)、ミャンマー流通品 4 サンプル中 3 サンプル (75%) が中性条件での Q 値に達していなかった。

Dr.Reddy's 製と Cipla 製の東南アジア流通品の酸で崩壊したサンプル及び同製造会社のインターネットを介して入手した個人輸入品について、通常の溶出試験通りに溶出を行った場合と、酸での溶出を行わず中性条件のみで溶出を行った場合の溶出プロファイルを比較した (Figure 4)。同じ製造会社でも、個人輸入品は通常の酸性条件にさらしてもその後の中性溶液で十分溶出したのに対し、東南アジア流通品は酸性条件にさらした場合、中性溶液中での溶出率の上昇が見られなかった。また、酸による分解物とみられるピークも見られた。このときの Cipla 製の個人輸入品のサンプルの HPLC のピークを Figure 6-1 に、カンボジア流通サンプルの HPLC のピークを Figure 6-2 に、ミャンマー流通サンプルの HPLC のピークを Figure 6-3 に示す。Dr.Reddy's 製ミャンマー流通適合サンプルの HPLC のピークを Figure 7-1 に、Dr.Reddy's 製ミャンマー流通不適合サンプルの HPLC のピークを Figure 7-2 に、Dr.Reddy's 製個人輸入品の HPLC のピークを Figure 7-3 に示す。

C-4. 赤外分光分析

赤外分光分析で得られたピークを Figure 8 に示す。

赤外分光分析の測定では、Dr.Reddy's 製お

よび Cipla 製の東南アジア流通品と、インターネット介して入手した個人輸入品ではスペクトルに違いが見られなかった。

C-5. ラマン散乱分析

ラマン散乱分析で得られたスペクトルを Figure 9 に示す。また、個人輸入品と東南アジア流通品を比較したものを Figure 10 と Figure 11 にそれぞれ示す。

ラマン散乱分析において、Dr.Reddy's 製の製品は、ミャンマー流通品とカンボジア流通品においてほぼ類似のスペクトルを示す一方で、東南アジア流通品と個人輸入品では類似率が低い結果となった。Cipla 製の製品は、東南アジア流通品と個人輸入品との間に違いはみられなかった。

C-6. X 線 CT 画像分析

X 線 CT 画像の結果を Figure 12 と Figure 13 に示す。

Dr.Reddy's 製の製品について、いずれも被膜が確認されたが東南アジア流通品には顆粒の内部に空洞と思われる影があった。それに対し、個人輸入品には存在しなかった。Cipla 製の製品においても被膜が確認された。カンボジア製とミャンマー製では類似の構造を示したが、個人輸入品においては内部が層状の構造を示した。

D. 考 察

D-1. 溶出性に関する問題点

オメプラゾール製剤の溶出試験不適合の理由として、①酸でのオメプラゾールの溶出と分解、②中性での溶出性不良が考えられる。

東南アジア流通品の不適合サンプルの多くが酸性条件での $Q=10$ を超える溶出を示し、中性条件での Q 値に達していなかった。これらのサンプルを通常の溶出試験通りに溶出を

行った場合と、酸での溶出を行わず中性条件のみで溶出を行った場合の溶出プロファイルとを比較すると、酸性条件にさらした場合、中性溶液中での溶出率の上昇が見られなかった。また、酸による分解物とみられるピークが現れ、このピークは溶出試験不適合サンプルだけではなく適合サンプルでも見られた。これらの結果から、東南アジア流通品の溶出性不良の原因は、酸でのオメプラゾールの溶出と分解である可能性が示唆された。

一方で、個人輸入品では酸による分解物とみられるピークは検出されなかった。以上より、Cipla 製、Dr.Reddy's 製のオメプラゾール製剤は、同じ製造会社の製品でも個人輸入品の品質は良好であると考えられる一方、東南アジア流通品は酸性条件で分解しており、効果が著しく減弱している恐れが考えられる。オメプラゾールを含む PPI は、酸に不安定であり、溶出試験における酸性溶媒は胃内環境を再現しているため、酸性溶媒で溶出すると胃内でも溶出すると考えられる。東南アジア流通品は Acid stage では分解物とみられる HPLC のピーク面積の増加が見られた一方、acid stage を行わなかった場合は十分な溶出が見られた。腸溶性コーティングの存在は X 線 CT で確認されているが、その機能は不十分である可能性がある。腸溶性コーティング量として、製剤の約 8-9% が適切であるとされており (Rukari T G et al, 2013; Nair A B et al, 2010)、こういった技術情報を製造者は参照して、改善を図る必要があると考えられた。

D-2. コーティング技術における問題点

ラマン散乱分析において、Dr.Reddy's 製の製品は、ミャンマー流通品とカンボジア流通品においてほぼ類似率 94% であった一方で、東南アジア流通品と個人輸入品では類似率が低い結果となった。このことから、東南アジア流通品と個人輸入品ではコーティングに使用されている成分が異なり、まったく別の製造工程を経ている可能性が考えられた。

Cipla 製の製品は、東南アジア流通品と個人輸入品において類似のスペクトルを示したことから、コーティングに使われている成分はほぼ同じであると考えられた。

X 線 CT 画像分析において、Dr.Reddy's 製および Cipla 製の製品の両方について、東南アジア流通品と個人輸入品では内部の構造に違いが見られた。同じ製造工程を踏んでいれば類似の構造を示すと考えられるため、東南アジア流通品と個人輸入品では別の製造工程を経て製造されていると考えられる。腸溶性コーティングには特別な技術が必要であるため、コストがかかり、製造会社の負担となっている可能性が考えられた。過去に当研究室で行われた他製剤の溶出試験結果をみても、腸溶性製剤は不良品の割合が高いと言える (Table 3. Rabeprazole については先発品のみの購入であったため、すべて適合となった)。

また、Dr.Reddy's 製の製品では、東南アジア流通品と個人輸入品では、個装に記載されている製造者の住所が異なっていた (Cipla の住所を Table 4、Dr.Reddy's の住所を Table 5 に示す)。このことから、この製造会社は、品質良好品を作る技術があるにも関わらず、先進国にのみ品質良好品を販売し、別の製造工程で品質不良品を製造し、途上国に販売することで製造コストを抑えている可能性が考えられた。

E. 結論

東南アジア諸国には品質不良のオメプラゾール製剤が流通しており、こうした製品と同じ製造会社の製品が日本にも流入している。当該製造会社は、腸溶性製剤を製造する技術があるにも関わらず、途上国に向けて多くの品質不良オメプラゾール製剤を製造しているものと懸念される。このような品質医薬品の流通を防止するには、先進国の支援等により、途上国が自国の薬局方を作成するなどして、

医薬品の品質水準を設け、自ら品質評価を行い、輸入品に関する検閲を強化していく必要がある。また、製造会社に対しては、腸溶性に関する技術を提供し、製造技術を向上させる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

杉浦さくら, 吉田直子, 谷本剛, 坪井宏仁, 木村和子: インターネットを介して個人輸入されたオメプラゾールの真正性と品質に関する研究. 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月.

H. 謝辞

本研究にご協力頂いたアストラゼネカ社、カンボジア、ミャンマー政府当局の皆様には感謝申し上げます。

赤外分光分析は、金沢大学設備共同利用推進事業のサポートを受けて実施されました。本分析において、貴重なご助言とご協力を賜りました金沢大学理工研究域物質化学系 宇梶裕教授に感謝の意を表します。

X 線 CT は、国立研究開発法人物質・材料研究機構 共用設備・技術を利用して実施されました。

I. 引用文献

- 1) Nair AB, Gupta R, Kumria R, Jacob S, Attimarad M: Formulation and evaluation of enteric coated tablets of proton pump inhibitor. J Basic Clin Pharm 1 (4): 215–221, 2010.
- 2) Rukari TG, Ahire GV: Formulation and evaluation of esomeprazole delayed release tablets. Asian journal of pharmaceutical and

clinical research 6 (1), 121-125, 2013.

- 3) 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.

Table 1. 比較するサンプル概要

	Sample code	Trade name	Manufacturer	QT	CU	DS
個人輸入	13-002-OME-DRR-15-5	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	pass
Myanmar	PA-005	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-001	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	pass
Myanmar	A-015	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-039	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-050	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-061	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-065	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-101	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-106	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-107	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-114	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	PB-003	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-006	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-008	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-013	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-036	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-054	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-106	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Cambodia	A-071	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	pass
Cambodia	B-056	OMEZ	Dr.Reddy's	fail	fail	pass
Cambodia	B-122	OMEZ	Dr.Reddy's	fail	fail	pass
Cambodia	B-125	OMEZ	Dr.Reddy's	fail	fail	pass
個人輸入	13-003-OME-CIP-90-1	Omecip	製造 Tirupati Medicare /販売 CIPLA	pass	pass	pass
個人輸入	13-005-OME-CIP-100-1	Omecip	製造 Tirupati Medicare /販売 CIPLA	pass	pass	pass
個人輸入	13-007-OME-CIP-15-6	Omecip	製造 Tirupati Medicare /販売 CIPLA	pass	pass	pass
Myanmar	A-034	LOMAC-20	Cipla	pass	pass	fail
Myanmar	A-038	LOMAC-20	Cipla	pass	pass	fail
Myanmar	B-007	LOMAC-20	Cipla	pass	pass	fail
Myanmar	B-110	LOMAC-20	Cipla	fail	pass	fail
Cambodia	A-114	LOMAC-20	Cipla	pass	fail	fail
Cambodia	B-007	LOMAC-20	Cipla	fail	pass	fail
Cambodia	B-008	LOMAC-20	Cipla	pass	pass	fail
Cambodia	B-067	LOMAC-20	Cipla	pass	pass	fail
Cambodia	PA-002	LOMAC-20	Cipla	pass	fail	fail

Table 2-1. 比較する Cipla 製のサンプルの溶出試験結果

Serial No .	acid stage										buffer stage											
	% of	% of	% of	% of	% of	% of	Mean %	% of	% of	Acid	% of	% of	% of	% of	% of	% of	Mean %	% of	% of	buffer		
	Quantity	Quantity	Quantity	Quantity	Quantity	Quantity	of	Quantity	Quantity	stage	Quantity	Quantity	Quantity	Quantity	Quantity	Quantity	of	Quantity	Quantity	stage		
Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Quantity	SD	%CV	Judge	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Quantity	SD	%CV	Judge			
個人輸入 13-005-OME-CIP-100-1	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	pass	85.2	91.3	89.6	94.2	82.8	87.7	88.5	0.9	0.9	pass	pass
Cambodia A-114	29.9	31.7	34.9	31.4	36.5	30.5	32.5	2.6	8.1	fail	20.6	21.8	23.6	21.7	25.2	21.2	22.3	1.7	7.7	fail	fail	
Cambodia B-007	30.6	31.3	29.0	32.6	31.6	27.6	30.5	1.8	6.1	fail	27.6	31.0	29.0	31.7	29.8	27.0	29.4	1.9	6.4	fail	fail	
Cambodia B-008	30.7	32.6	32.8	31.8	33.5	32.8	32.4	1.0	3.0	fail	28.9	30.5	31.9	30.9	31.5	31.5	30.8	1.1	3.5	fail	fail	
Cambodia B-067	31.3	31.1	31.3	27.5	31.6	34.1	31.2	2.1	6.8	fail	29.3	28.4	29.8	26.1	30.0	32.6	29.3	2.1	7.3	fail	fail	
Cambodia PA-002	40.5	36.2	40.3	38.8	35.3	34.3	37.6	2.7	7.1	fail	34.5	31.7	33.3	32.4	30.1	28.5	31.8	2.2	6.9	fail	fail	
Myanmar A-034	26.9	27.7	27.7	27.3	28.1	23.5	26.9	1.7	6.3	Fail	52.1	53.8	47.6	51.8	50.9	48.5	50.8	2.3	4.6	Fail	fail	
Myanmar A-038	12.5	11.6	12.6	13.0	14.1	15.1	13.1	1.2	9.5	Fail	85.4	84.1	83.3	81.7	85.2	83.6	83.9	1.3	1.6	pass	fail	
Myanmar B-007	39.9	38.1	42.5	40.3	39.5	42.3	40.4	1.7	4.2	Fail	49.5	49.7	63.4	55.7	50.7	50.7	53.3	5.5	10.2	Fail	fail	
Myanmar B-110	24.4	25.4	25.1	24.7	25.4	21.1	24.4	1.7	6.8	Fail	53.6	62.8	62.1	52.8	53.4	62.6	57.9	5.1	8.8	Fail	fail	

Table 2-2. 比較する Dr.Reddy's 製のサンプルの溶出試験結果

Serial No.	acid stage						buffer stage																
	% of Quantity	% of Quantity	% of Quantity	% of Quantity	% of Quantity	% of Quantity	Mean % of Quantity	% of Quantity	% of Quantity	acid stage Judge	% of Quantity	Mean % of Quantity	% of Quantity	% of Quantity	buffer stage Judge	judge							
	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Quantity	SD	%CV	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Quantity	SD	%CV	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5
個人輸入	13-002-OME-DRR-15-5	7.8	7.7	5.8	7.2	6.3	6.4	6.9	0.16	2.4	pass	71.7	74	87.5	74	82.3	77.3	77.8	1.2	1.5	pass	pass	
Cambodia	A-071	-	-	-	-	-	-	-	-	-	pass	90.5	94.0	93.7	88.4	92.5	93.6	92.1	2.2	2.4	pass	pass	
Cambodia	B-056	-	-	-	-	-	-	-	-	-	pass	92.0	89.7	86.2	89.3	92.4	90.3	90.0	2.2	2.5	pass	pass	
Cambodia	B-122	-	-	-	-	-	-	-	-	-	pass	86.2	90.1	89.7	93.6	87.9	95.9	90.6	3.6	4.0	pass	pass	
Cambodia	B-125	-	-	-	-	-	-	-	-	-	pass	94.2	92.2	92.4	90.5	93.7	93.3	92.7	1.3	1.4	pass	pass	
Myanmar	PA-005	26.9	9.3	15.9	26.6	9.3	15.7	17.3	7.9	45.6	Fail	60.1	65.2	61.7	60.1	65.1	61.7	62.3	2.3	3.7	Fail	Fail	
Myanmar	A-001	9.8	5.9	7.5	9.3	6.9	7.4	7.8	1.5	19.1	Pass	73.8	79.3	71.4	72.4	71.1	70.8	73.1	3.9	5.4	Pass	pass	
Myanmar	A-015	14.3	9.3	16.8	15.2	15.9	9.7	13.5	3.2	23.9	Fail	56.6	70.7	55.2	54.5	48.1	74.7	60.0	10.4	17.3	Fail	fail	
Myanmar	A-039	9.5	8.5	14.7	14.6	13.1	14.5	12.5	2.8	22.1	Fail	73.9	77.7	62.1	75.0	60.7	60.8	68.4	8.0	11.6	Fail	Fail	
Myanmar	A-050	10.5	9.2	20.2	17.3	17.9	24.3	16.6	5.8	34.9	Fail	75.3	75.8	60.7	73.7	63.2	74.1	70.5	6.7	9.5	Fail	Fail	
Myanmar	A-061	9.9	9.5	9.5	9.1	9.9	9.9	9.6	0.3	3.5	Pass	76.8	68.0	70.6	76.9	71.1	76.5	73.3	3.9	5.3	Fail	Fail	
Myanmar	A-065	9.2	9.2	9.1	9.8	7.0	7.4	8.6	1.1	13.3	Pass	72.5	72.1	67.3	67.6	73.4	72.5	70.9	2.7	3.8	Fail	Fail	
Myanmar	A-101	8.9	12.5	9.4	14.3	11.1	14.1	11.7	2.3	19.8	Fail	77.6	69.5	77.7	55.7	66.9	53.7	66.9	10.4	15.5	Fail	Fail	
Myanmar	A-106	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	0.0	0.0	Pass	69.0	73.1	66.6	71.7	67.5	72.5	70.1	2.8	3.9	Fail	Fail	
Myanmar	A-107	4.8	4.7	4.6	4.5	4.6	4.4	4.6	0.1	3.3	Pass	18.3	19.5	17.9	18.5	18.9	18.3	18.6	0.6	3.0	Fail	Fail	
Myanmar	A-114	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	0.0	0.0	Pass	69.4	67.9	75.2	67.4	67.6	72.5	70.0	3.2	4.5	Fail	Fail	
Myanmar	PB-003	9.0	8.9	8.9	5.7	3.4	5.1	6.8	2.4	35.4	Pass	30.7	34.4	26.5	54.9	71.2	57.6	45.9	17.9	39.0	Fail	Fail	
Myanmar	B-006	5.8	2.9	5.3	9.1	8.8	8.7	6.8	2.5	37.1	Pass	54.7	72.7	57.1	31.1	34.2	27.9	46.3	17.9	38.7	Fail	Fail	
Myanmar	B-008	14.4	13.3	14.5	14.4	8.4	11.0	12.7	2.5	19.6	Fail	70.3	67.7	73.1	72.3	77.4	74.8	72.6	3.4	4.7	Fail	Fail	
Myanmar	B-013	16.5	15.9	8.5	15.0	10.6	15.9	13.7	3.4	24.4	Fail	50.2	47.5	80.7	58.6	68.2	56.9	60.4	12.3	20.4	Fail	Fail	
Myanmar	B-036	8.8	7.6	1.0	1.2	0.9	8.0	4.6	3.9	85.4	Pass	78.3	70.7	78.4	69.3	68.3	66.6	71.9	5.1	7.1	Fail	Fail	
Myanmar	B-054	22.8	26.4	28.2	24.0	25.3	27.4	25.7	2.1	8.0	Fail	31.4	32.1	35.5	31.8	73.9	73.2	46.3	21.2	45.7	Fail	Fail	
Myanmar	B-106	12.4	7.6	14.8	20.7	19.3	20.7	15.9	5.3	33.1	Fail	49.7	47.1	79.3	48.8	77.9	77.0	63.3	16.2	25.6	Fail	Fail	

Table 3. 品質試験結果 (2010-2012)

		Pass(%)	Fail(%)
2010	Cefixime	78.3	21.7
	Clarithromycin	47.9	52.1
	Sulfamethoxazole/Trimethoprim	68.3	32.7
	Omeprazole	20.9	79.1
	Sildenafil	67.6	32.4
2011	Cimetidine	63.9	38.3
	Clarithromycin	64	36
	Sulfamethoxazole/Trimethoprim	61.1	38.8
	Sildenafil	82.4	6.7
2012	Amlodipine	91.1	8.9
	Ceftriaxone	72.4	27.6
	Esomeprazole	44.4	53.7
	Rabeprazole	100	0

Table 4. Cipla 社製の製品の製造販売元住所

サンプリング地	製品名	製造者 名称・住所	販売者 名称、住所
個人輸入	Omecip	Tirupati Medicare Limited, Near Fire Station, Nahan Road, Paonta Sahib, Dist.Simour, 173 025 (H.P.)	Cipla LTD. Mumbai Central, Mumbai 400 008
Cambodia	LOMAC-20	Cipla LTD. ¹⁾ INDIA	
Myanmar	LOMAC-20	Cipla LTD. ¹⁾ Mumbai Central Mumbai 400 008	

1) 製造者か販売者が記載なし

Table 5. Dr.Reddy's 製の製品の製造販売元住所

サンプリング地	製品名	製造者 名称・住所
個人輸入	OMEZ	Dr.Reddy's LABORATORIES LTD Village Mauja Thana, Baddi-173 205 Dist.Solan,(HP).
Cambodia	OMEZ	Dr.Reddy's LABORATORIES LTD Survey No 42,45&46 Bachupally-500 072A.P.,INDIA
Myanmar	OMEZ	Dr.Reddy's LABORATORIES LTD Survey No 42,45&46 Bachupally-500 090,A.P.,INDIA

Figure 1-1. 比較する Cipla 製のサンプルの写真（表）



Figure 1-2. 比較する Cipla 製のサンプルの写真（裏）



※sample code: Cambodia: B-067, Myanmar: B110, 個人輸入: 13-005-OME-CIP-100-1

Figure 2-1. 比較する Dr.Reddy's 製のサンプルの写真 (表)



Figure 2-2. 比較する Dr.Reddy's 製のサンプルの写真 (裏)



※sample code: Cambodia: B-125, Myanmar: B-054, 個人輸入: 13-002-OME-DRR-15-5

Figure 3. 時間経過に伴うオメプラゾールのピーク

Figure 3-1. 0 min

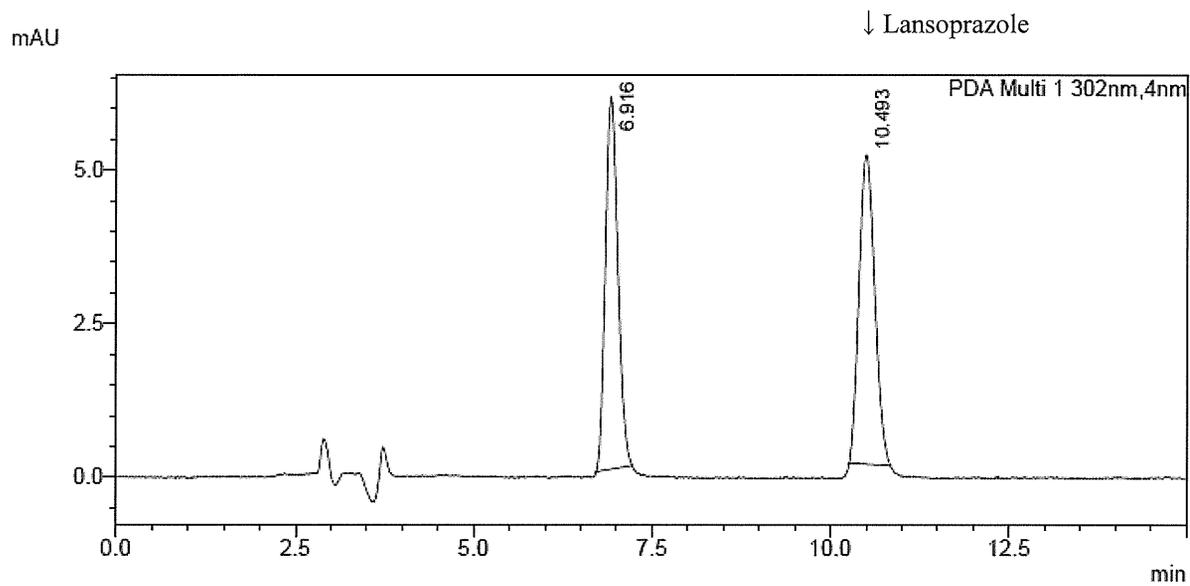


Figure 3-2. 1 min

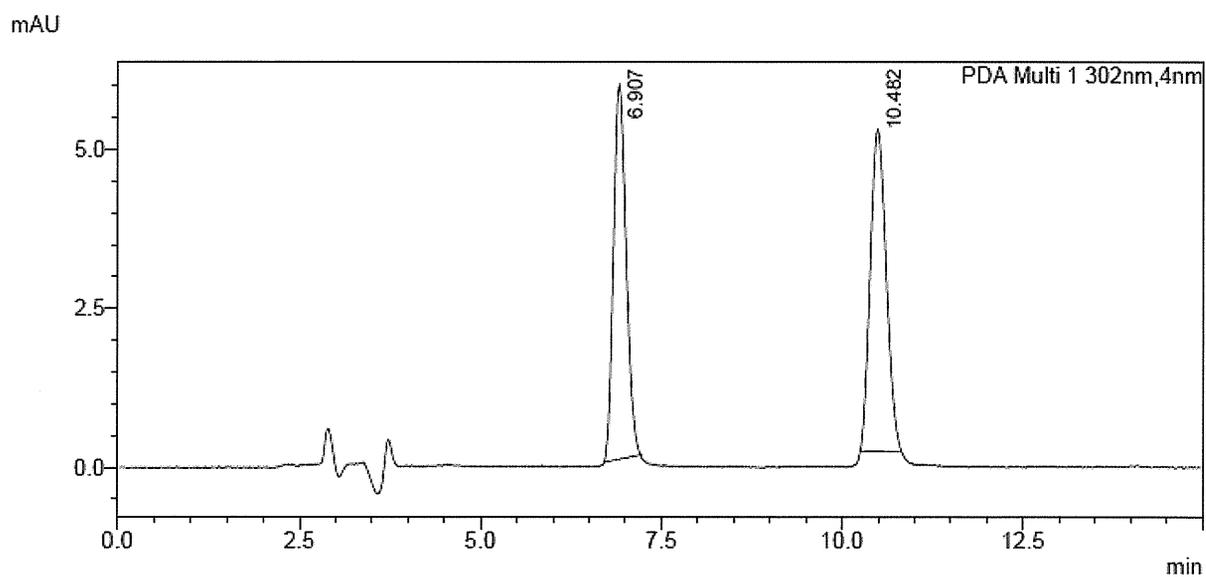


Figure 3-3. 3 min

mAU

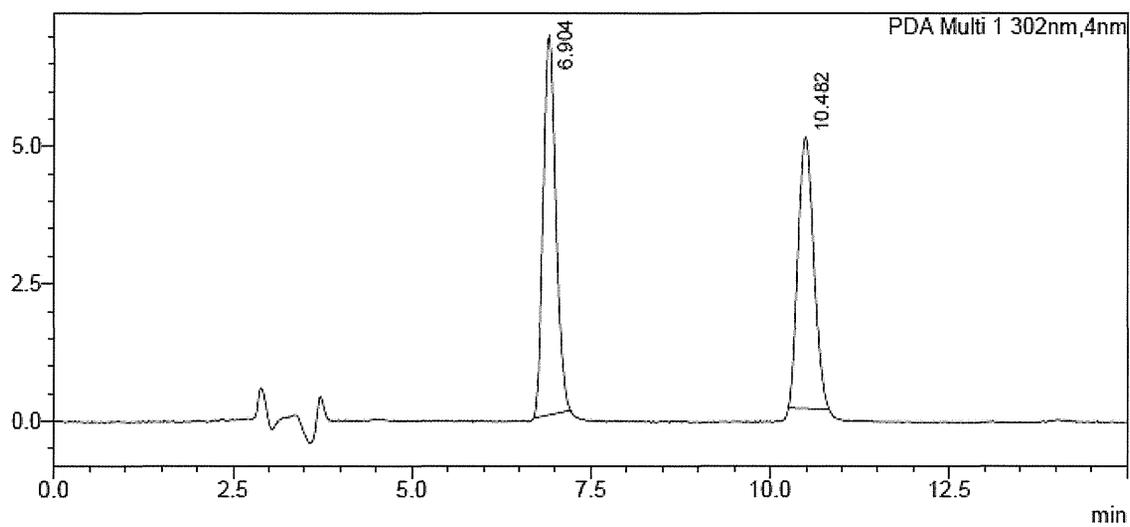


Figure 3-4. 5 min

mAU

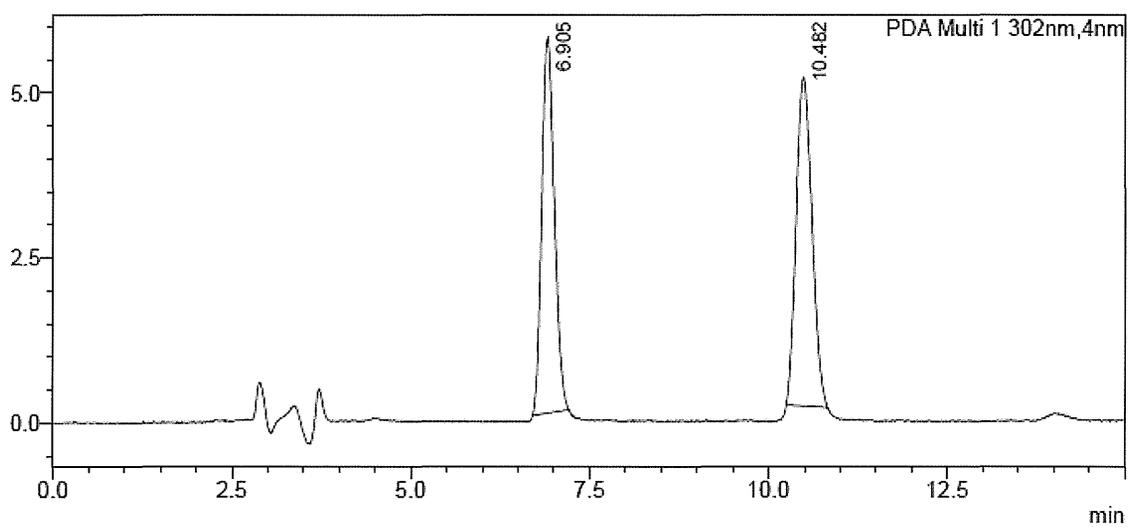


Figure 3-5. 10 min

mAU

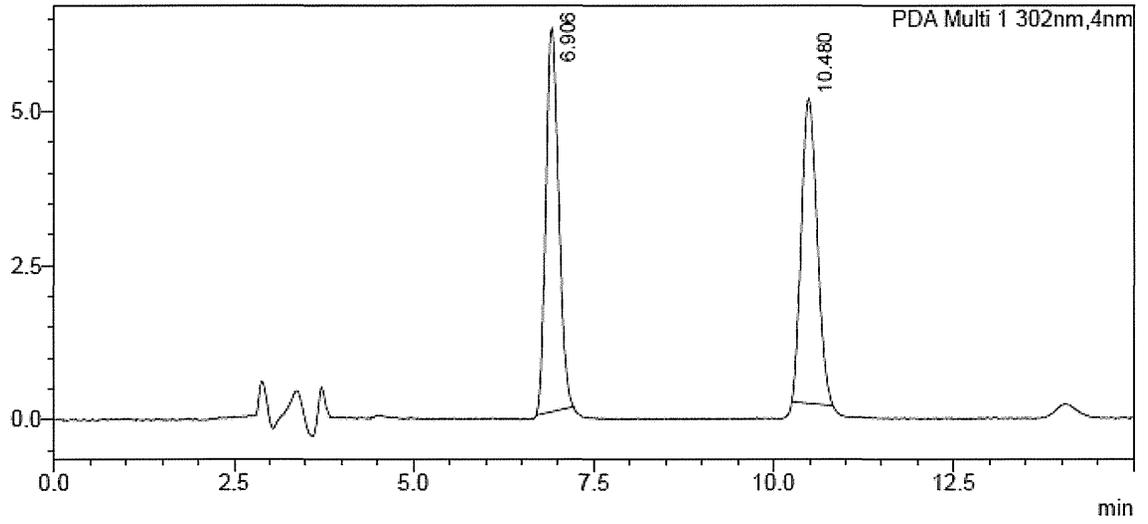


Figure 3-6. 30 min

mAU

