

個人輸入アモキシシリン/クラバン酸配合剤の保健衛生調査

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 松下 良 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
高島苑子 (金沢大学医薬保健学域薬学類)
Mohammad Sofiqur Rahman (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)
山下陽夏 (金沢大学医薬保健学域薬学類)

研究要旨

【目的】インターネット上に流通するアモキシシリン/クラバン酸 (AMPC/CVA) 配合剤を対象として試買調査を実施し、保健衛生上の問題点を明らかにするとともに、ラマン散乱分析による偽造医薬品鑑別の可能性を明らかにすることを目的とした。

【方法】インターネットを介した個人輸入により、AMPC/CVA 配合錠を入手し、注文サイトと入手製品の外観を観察するとともに、製品の真正性調査と日本薬局方に準じた品質試験を行った。さらに、偽造医薬品鑑別法の確立を目指して、携帯型装置を用いたラマン散乱分析による製品識別の可否について検討した。

【結果・考察】医薬品個人輸入代行業者 14 サイトから、分割発送やロット番号違いにより、計 31 サンプルの AMPC/CVA 配合剤を入手した。注文時に、処方箋を要求するサイトはなかった。サイト観察の結果、要な記載事項が不十分あるいは記載内容に問題があるサイトが多く、特定商取引法や薬機法に抵触する可能性が疑われた。一部のサンプルでは外箱および添付文書が付いていない、日本語の説明文書が添付されていないなど、製品の情報を十分に得ることができないために医薬品が適切に使用されない可能性が示唆された。真正性調査の回答がほとんど得られず、偽造医薬品の存在については確認できていないが、一部のサンプルは、日本薬局方に準じた品質試験に不適合となり、品質に問題がある製品が混在することが明らかになった。携帯型ラマン散乱分析装置による製品識別を試みた結果、主成分分析により、大まかではあるが製品ごとにグルーピングできることが確認できた。偽造医薬品を鑑別するためには、対象サンプル数を増やし、さらに解析を行う必要がある。

【結論】本研究において、個人輸入された AMPC/CVA 配合剤において、偽造医薬品は見つからなかったが、品質に問題のある製品の国内流入が認められた。また、情報提供が不十分である場合も多く、不適正使用を回避するためにも、安易な医薬品の個人輸入は避けるべきである。AMPC/CVA 配合剤の偽造医薬品鑑別において、ラマン散乱分光分析の有用性を明らかにするためには、対象の拡大、解析法の検討など、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

インターネットを利用した個人輸入により処方箋医薬品や本邦未承認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、品質不良品や偽造品が流通していることも確認されている¹⁾。

2009年にカンボジアで収集されたアモキシシリン/クラバン酸配合剤(AMPC/CVA配合剤)には、品質試験で不適合となるものがあった²⁾。

AMPCは高温での長期保存により分解が起こる。また、CVAは吸湿性が高く、高温によっても分解する^{3,4)}。

これらのことから、個人輸入により品質不良のAMPC/CVA配合剤が日本にも流通している可能性が考えられる。

本研究は、インターネット上に流通するAMPC/CVA配合剤を対象として試買調査を実施し、その真正性を明らかにすること、東南アジア流通品との品質差を明らかにすること、偽造品の鑑別方法を探ることを目的とした。

B. 方法

B-1. 試買対象サイトの選択方法

検索エンジンにGoogle Japanを用い、検索ワードを「オーグメンチン AND 個人輸入」とし、ヒットした日本語サイトすべてを試買対象とした。

B-2. 試買対象製品および購入数

規格500 mg/125 mgのAMPC/CVA配合剤を試買対象製品とした。規格500 mg/125 mgは日本では承認されていないが海外で承認されている規格である。日本市場向け医薬品を販売しているサイトでは、日本で承認

されている規格125 mg/62.5 mgおよび規格250 mg/125 mgのAMPC/CVA配合剤を試買対象製品とした。

検索でヒットした個人輸入代行サイトで取り扱われていた試買対象製品すべてを購入した。

試買対象1製品あたりの購入錠数は、規格500 mg/125 mgの製品では60錠、規格125 mg/62.5 mgおよび規格250 mg/125 mgの製品では30錠とした。

B-3. 個人輸入代行サイトの観察

試買対象サイトに記載されている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を観察し、記録した。

- 1) 代表者氏名又は責任者氏名
- 2) 事業者名称又は氏名
- 3) 住所
- 4) 電話番号
- 5) 販売価格
- 6) 送料
- 7) 代金の支払時期
- 8) 製品の引渡時期
- 9) 代金の支払方法
- 10) 返品の特約に関する事項

また、医薬品医療機器等法(薬機法)関連の記載事項を観察し、記録した。

- 1) 医薬品に関する医師や薬剤師への相談を勧奨する記載
- 2) 個人輸入に関する記載
- 3) 購入数量の制限に関する記載
- 4) 未承認医薬品又は医療用医薬品についての記載(医薬品の製品名、製品を明らかに判別できる写真、用法・用量、効能・効果、副作用)

B-4. サンプルコードの定義

入手したサンプルに、購入サイト、製品名、製造会社名、規格、発送国で区別したサンプルコードを付した。同一サイトで購入した製品であり、同一郵便で届き、ロット番号が同じものを 1 つのサンプルとみなした。

サンプルコード： - - - - -

- I. 表 1 と対応する購入サイトの番号
- II. 製品名の最初 1 文字と最後 1 文字
- III. 製造会社名（製造会社名の記載がないものは販売会社名）の最初 2 文字
- IV. 規格（AMPC + CVA (mg)）
- V. 発送国
- VI. ~ が同じものに対し、
 - ・ロットが異なるものを、期限が早いものから順に L1, L2, ... とする。
 - ・別郵便で届きロットが同じものを、発送日時が早いものから順に D1, D2, ... とする。

B-5. 入手製品の外観観察

入手した各々のサンプルおよびその梱包について、以下の事項を観察し、記録した。

- 1) 製品名、含量、包装
- 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
- 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) 税関申告表記、発送国、発送形態

製品の外箱および添付文書はスキャンデータとして、製品の包装(シートやボトル)は写真として保存した。

B-6. 真正性調査

入手した製品が正規の製造会社によって

製造されたものであるかを確認するために、入手した製品の製造販売元に対してメールまたは問い合わせフォームによりコンタクトをとり、質問票への回答を依頼した。

B-7. 合法性調査

製造販売業および入手製品の許可等の状況を確認するために、製造会社の所在国(インド、スロベニア、タイ)の薬事規制当局に対してメールで質問票を送付し、回答を依頼した。

B-8. 発送業者の実態調査

発送業者および入手製品の許可の状況を確認するために、製品の発送業者の所在国(アメリカ合衆国、インド、シンガポール、タイ)の薬事規制当局に対してメールで質問票を送付し、回答を依頼した。

B-9. ラマン分光分析

携帯型ラマン分光光度計 Inspector500 (SciAps Inc., WY, USA) を用い、各サンプルの錠剤を測定した。以下の条件で測定を行った。

- ・レーザー波長：1030 nm
- ・レーザーパワー：30 mW
- ・露光時間：自動設定(最大 8 sec.)
- ・測定回数：連続 5 回

また、多変量解析ソフト The Unscrambler X ver. 10.5 (CAMO Software AS, Oslo, Norway) を使用して主成分分析を行った。その際前処理として、平滑化(ガウス関数フィルター法)、ベースライン補正、正規化を行った。

B-10. AMPC/CVA 配合剤の品質試験

品質試験は米国薬局方(USP)41 版(2018) に準じて、含量試験、含量均一性試験、および溶出試験を行った。定量は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて紫外可視光検出(HPLC-UV 法)にて行った。

B-10-1. 試薬

オーグメンチン配合錠 250RS (Lot No. 381355, GlaxoSmithKline K.K., Tokyo, Japan) を正規卸売販売業者より購入し、標準製剤として用いた。Clavulanate lithium は、The United States Pharmacopeial Convention (Rockville, MD, USA) より reference standard を購入し、使用した。Amoxicillin trihydrate は、the Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health (タイ) より Department of Medical Sciences Reference Standard (DMScRS) を購入し使用した。リン酸 2 水素ナトリウム 2 水和物 FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan) と HPLC 用メタノール (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan) を購入し、使用した。

B-10-2. 定量試験

定量試験は、USP41 の定量法を一部改変し、HPLC-UV 法により行った。カラムは、Shim-pack CLC-ODS (M) 15 cm (SHIMADZU, Kyoto, Japan) を使用した。移動相には、リン酸緩衝液 (pH 4.4) : メタノール = 95 : 5 を用い、流速は 1.0 mL/min、測定波長は 220 nm とした。試料注入量は 20 μ L とした。測定ごとに検量線を引くことで、System Suitability Test の代替法とした。1 サンプル当たり 10 錠を個別に測定し、表示量に対す

る有効成分の含量率 (%) を求め、10 錠の平均値と Coefficient of Variation (CV) 値を求めた。10 錠の有効成分の平均含量率が USP41 規定の基準値内 (90.0-120.0%) にあるものを適合とした。定量試験の実験の手順は Annex 9. に示す。

B-10-3. 含量均一性試験

含量均一性試験は、USP41 の製剤均一性試験法の一部を改変し、HPLC-UV 法を用いて定量試験と同じ測定条件で行った。含量均一性試験の実験の手順は Annex 9. に示す。

USP41 に従い、10 個についてそれぞれの質量を精密に量り、判定値 (Acceptance Value: AV) を計算するとき、この値が 15.0 % (L1%) を超えないときは適合とした (1st stage)。

判定値は以下の式から算出された。

$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + ks$$

M : 特に規定している場合以外は表示量 (100.0%) を用いた

\bar{X} : x_1, x_2, \dots, x_n の平均値

x_1, x_2, \dots, x_n : 試験した個々の試料に含まれる主薬含量 (表示量に対する%)

n : 試験した試料の全個数

k : 判定係数、試料数が 10 のときは $k=2.2$, 30 のときは $k=1.9$ とした

s : 試料の標準偏差

1 錠でも含量率が $(1-L2*0.01)M$ より小さく、 $(1+L2*0.01)M$ より大きい場合は final stage でも不適合とした。L1=15.0, L2 =25.0. もし $\bar{X} < 98.5\%$ である場合は $M = 98.5\%$ となり、 $(1-25*0.01)*98.5=73.88\%$ より小さく、 $(1+25*0.01)*98.5=123.13\%$ より大きい場合は不適合となる。

B-10-4. 溶出試験

溶出試験は、USP41 に記載された溶出試験法の一部を改変し、HPLC-UV 法を用いて定量試験と含量均一性試験と同じ HPLC 測定条件で測定した。溶出試験器は、NTR-VS6P DISSOLUTION TESTER (Toyama, Osaka, Japan) を使用した。1 サンプルにつき 6 錠それぞれの溶出率とその CV 値を算出した。合否の判定基準は USP41 に従い、溶出率が 30 分間で Q+5% (AMPC, Q=85; CVA, Q=80) 以上であれば適合とした (1st stage)。溶出試験の実験手順を Annex 10. に示す。

2 錠以上が、溶出率 Q-15% 以下または 1 錠でも Q-25% 以下である場合、final stage でも不適合の判定となる。

AMPC : Q=85%, Q+5=90%, Q-15=70%, Q-25=60%

CVA : Q=80%, Q+5=85%, Q-15=65%, Q-25=55%

C. 結果

C-1. 製品の購入

検索結果に表示された全 17 サイトのうち、商品の在庫がなく購入できない 3 サイトを除いた計 14 サイトから購入した。13 サイトから規格 500 mg/125 mg の製品を計 19 製品、1 サイトから規格 125 mg/62.5 mg の製品と規格 250 mg/125 mg の製品を 1 製品ずつ、計 21 製品を購入した。AMPC/CVA 配合剤は処方箋医薬品であるが、どのサイトでも処方箋は要求されなかった。

C-2. 個人輸入代行サイトの記載事項

購入したサイトの概要を表 1 に示した。製品を購入した全 14 サイトのうち、住所

不特定サイトはなかった。サイト責任者名の記載がないサイトは 8 サイト (57.1%) あった。

サイト名は異なるが振込先が同一のサイトがあった。振込先のほか、振込先 3 のサイトではサイト責任者名、電話番号が同一であり、振込先 6 のサイトではサイト住所、電話番号が同一であった。また、試買対象製品の価格は振込先 3、振込先 6 においてそれぞれ同じであった。

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 に示す。代表者または責任者氏名の記載がないサイトが 8 サイト (57.1%)、電話番号の記載がないサイトが 3 サイト (21.4%) あった。電話番号の記載がないサイトにおいて、Email アドレスの記載または問い合わせフォームの設置はされていた。事業者名称または氏名、住所、販売価格、送料、代金の支払時期、製品の引渡時期、代金の支払方法、返品の特約に関する事項はすべてのサイトで記載されていた。必要表示事項を網羅しているサイトは 5 サイト (35.7%) であった。

薬機法関連の記載事項を表 3 に示す。医薬品に関して医師・薬剤師へ相談を促す記載は 11 サイト (78.6%)、個人輸入に関する記載は 13 サイト (92.9%) で確認された。個人輸入できる数量に制限があることの記載はすべてのサイトで確認され、このうち数量制限については、薬機法で定められた数量であると記載されていたのは 10 サイトであった。製品名は 12 サイト (85.7%)、用法・用量は 6 サイト (42.9%)、効能・効果は 9 サイト (64.3%)、副作用は 4 サイト (28.6%) で記載されており、製品を明らかに判別できる写真は 13 サイト (92.9%) で

掲載されていた。

C-3. 入手サンプルの概要

注文製品計 21 製品に対し、分割発送やロット番号違いにより計 31 サンプルを入手した。入手サンプルの概要を表 4 に示す。

分割発送されたのはサイト 7、サイト 10、サイト 12 で購入した製品であり、サイト 7 では 7 日あけて 30 錠ずつ 2 回に分けて、サイト 10 では 2 製品を 2 週ずつあけて 20 錠ずつ 6 回に分けて、サイト 12 では同日に 30 錠ずつ 2 回に分けて発送された。

C-4. 配送

配送方法は、国際書留郵便が 23 サンプル、ゆうパックが 6 サンプル、国際特定記録郵便が 2 サンプルであった。

ゆうパックで配送されたサンプルは、追跡番号による追跡の結果、アメリカ合衆国から発送され、日本通運により成田空港まで運ばれた後、日本郵便により届けられたことがわかった。日本通運はゆうパックを利用した宅配サービスを行っている⁵⁾。

税関申告に記載された内容は「MEDICAMENT」_J、「Others」_J、「医薬品」_J、「Health Products」_J、「H.L.M」であり、それぞれ 3 サンプル、3 サンプル、2 サンプル、2 サンプル、2 サンプルだった。19 サンプルでは無記載であった。

サイトに記載されていた事業者名称または責任者氏名と、荷物に記載されている発送者名が異なるサンプルが 21 サンプルあったが、代行サイトからメールで伝えられた追跡番号と荷物に貼られた追跡番号を照合することで購入サイトを特定することができた。

C-5. 購入価格

日本市場向け医薬品を販売しているサイト 6 で購入した日本承認規格である 125 mg/62.5 mg の製品および 250 mg/125 mg の製品について、購入価格(送料、銀行振込手数料は含まない)をもとに 1 錠あたりの価格を算出し、日本の薬価と比較した(表 5)。規格 125 mg/62.5 mg では薬価は 25.5 円/錠、サイト 6 での価格は 114.8 円/錠であり、規格 250 mg/125 mg では薬価は 36.4 円/錠、サイト 6 での価格は 164.8 円/錠であり、両規格においてサイト 6 での価格は薬価の 4.5 倍であった。

また、規格 500 mg/125 mg の各製品について、購入価格(送料、銀行振込手数料は含まない)をもとに 1 錠あたりの価格を算出した。最高価格は 490.0 円/錠、最低価格は 120.0 円/錠であり、中央値は 172.7 円/錠であった。購入価格のヒストグラムを図 1 に示す。100-150 円/錠の製品が最も多く、価格帯は 100-250 円/錠と 400-500 円/錠の大きく二つに分かれた。400-500 円/錠の製品は、アメリカ合衆国から発送された 2 製品とタイから発送された 2 製品であった。

C-6. 入手サンプルの外観観察

包装形態は、シートがピロー包装され箱に入っているものが 12 サンプル(図 2A)、シートがピロー包装され箱に入っていないものが 2 サンプル(図 2B)、両面アルミニウム PTP 包装が箱に入っているものが 6 サンプル(図 2C)、SP 包装が箱に入っているものが 4 サンプル(図 2D)、SP 包装が箱に入っていないものが 1 サンプル(図 2E)、ボトルに入っているものが 6 サンプル(図

2F) だった。

添付文書は 25 サンプル (80.6%) で同封されており、その言語は、英語とタイ語が 13 サンプル、英語が 10 サンプル、日本語が 2 サンプルであった。日本語の添付文書は正規のものと相違なかった。日本語以外の言語の添付文書が同封されていたサンプルにおいて、日本語の説明文書が添付されているサンプルはなかった。

使用期限はすべてのサンプルで確認することができた。製造年月日は 8 サンプルで記載が見られなかった。また、製造会社名および製造会社住所の記載が見られないサンプルが 2 サンプルあり、これはどちらも外箱が付いていないサンプルであった (サンプル 8-AK-RX-625-TH、13-AK-RX-625-TH)。

1 サンプルでは 6 箱のうち 3 箱が大きくへこんでおり、中のシートもその部分が大きく曲がっていた (サンプル 11-CM-AL-625-IN)。曲がっていた 3 シートのうち 1 シートではシートの一部が破れていた (図 3)。

10 サンプルはサイトに掲載されていた写真とは異なる製品であった (サンプル 9-ZV-SI-625-IN、10-AP-LE-625-US-L2D1、10-AP-LE-625-US-L2D2、10-AP-LE-625-US-L1、10-AP-MI-625-US-D1、10-AP-MI-625-US-D2、10-AP-MI-625-US-D3、11-OV-ME-625-IN、13-AK-RX-625-TH、14-CV-MA-625-IN)。このうち 2 サンプルではサイトの商品ページ内に「写真はイメージです」、「写真とは異なるパッケージの商品が届く場合があります」との記載があり、1 サンプルでは商品ページとは別の「ご利用方法」のページ内に「商品画像はイメージです」との記載があった。

C-7. 真正性調査

4 社から返信があった。ALKEM HEALTH SCIENCE からは“we are manufacturing this product for Indian market only”との返信があり、インド市場のみで流通するべき製品であることがわかった。製品の真正性への回答は得られておらず、真正性は不明である。Lek Pharmaceuticals d.d.、Medreich Limited、グラクソ・スミスクライン株式会社からは質問票への回答を得、すべて真正品であることが確認された。したがって、現時点での真正性調査の結果からは偽造品は見つかっていない。

C-8. 合法性調査

いずれの国からも返答を得られていない。

C-9. 発送業者の実態調査

アメリカ合衆国から以下の返信を得た。“We do not have the resources to assist with research projects however you may find the resources below helpful:

- Imports and Exports webpage
- Educational Resources: Counterfeit Medicine”

しかし、提示されたウェブサイト上に該当発送業者や製品の合法性に関する情報はなかった。質問票への回答は得られなかった。

C-10. AMPC/CVA 配合剤の品質試験

各試験の結果を表 6-1、6-2 に示した。全 31 サンプルのうち、2 サンプルは錠数不足により品質試験を行うことができなかった。

定量試験、含量均一性試験、溶出試験の全ての試験に適合したサンプルを品質が良好であるとする、29 サンプル中 12 サンプル (41.3%) が品質不良医薬品であった。

C-10-1. 定量試験

定量試験におけるそれぞれの個別データを表 3-1 に示した。

品質試験を行った AMPC/CVA 配合剤 29 サンプルのうち、8 サンプルが定量試験において品質不良となった。品質不良となったサンプルはいずれも CVA の含量が 22.1-34.6% 多かった。

C-10-2. 含量均一性試験

含量均一性試験におけるそれぞれの個別データを表 7-1 に示した。含量均一性試験における 1st stage において問題のあったサンプルは 2nd stage を行い、その結果を表 7-2 に示した。

品質試験を行った AMPC/CVA 配合剤 29 サンプルのうち、12 サンプルが 1st stage において不適合となり、2nd stage において 7 サンプルが不適合となった。1st stage において不適合となった残りの 5 サンプルは錠数不足のため 2nd stage を行うことはできなかった。

C-10-3. 溶出試験

溶出試験における 1st stage の個別データを表 4 に示した。

品質試験を行った AMPC/CVA 配合剤 29 サンプルは全て 1st stage において適合となった。

C-11. ラマン分光分析

得られたスペクトルを図 4 に示す。AMPC のスペクトルには 840 cm⁻¹、1240 cm⁻¹、1660 cm⁻¹ 付近に鋭いピークが見られる⁵⁾。測定したサンプルの中には、AMPC と同じ波数にピークを有するものがあった。その他のピ

ークは、添加物由来のピークであると考えられた。

主成分分析の結果、スコアプロットにおいて、製品ごとにプロットされる位置がまとまっていることが確認された(図 5)。インドと日本で製造されたオグメンチンにおいて、プロット位置は比較的近かった。一方、スロベニアとインドで製造された ACPTU において、それぞれのプロット位置は、離れていた。製造国でのまとまりは、特に観察されなかった。

D. 考察

D-1. 個人輸入代行サイト・代行業者

特定商取引法の記載事項が不十分であったり、薬機法第 68 条に違反している可能性のある記載がみられるなど、問題のあるサイトが多数見られた(表 2、表 3)。これらのサイトは特定商取引法や薬機法に抵触する可能性がある。また、サイトに掲載されている製品の写真とは異なる製品が届くなど、消費者に不利益がもたらされる可能性も考えられた。

試買対象サイトの中に、振込先、電話番号、サイト責任者名あるいは住所、試買対象製品の価格が同一のサイトがあり、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(表 1)。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。

D-2. 入手製品と流通

製品を注文する際、処方箋を要求されることはなかった。AMPC/CVA 配合剤は医師の処方箋により使用されなくてはならないが、個人輸入で入手すると消費者個人の判

断のみで使用できてしまう。一部のサンプルは外箱も添付文書も付いていなかったため、使用方法や使用上の注意などの情報が不足しており、医薬品が適切に使用されない可能性がある（表4）。

また、日本語以外の言語で書かれた添付文書が同封されているサンプルにおいて日本語の説明文書が添付されているサンプルはなく、日本語以外の添付文書のみでは製品の情報を得るのは困難であると思われる。

日本市場向け医薬品を逆輸入して販売しているサイト（サイト6）での販売価格は、薬価に比べて高額であり、医療機関を受診した方が医薬品を安く入手できる場合があることが示された（表5）。また、400-500円/錠と非常に高価であった2製品の品質試験において、アメリカ合衆国から発送されたものは適合であったが、タイから発送されたものは不適合となった。このことから、価格からは品質の良し悪しを判断することができないと考えられる（図1）。

流通のどの段階で破損したのかは不明だが、シートが曲がり破れているサンプルが一つ届いた。シートが破れている場所に包装されている錠剤は、気密性が保たれていないため品質が低下している可能性がある（図3）。

いくつかのサイトでは税関での差し押さえを避けるために分割発送していると考えられ、薬機法で規定されている数量以上を輸入していても税関を通過してしまう可能性がある。また、発送者が税関申告に記載した内容で、製品名を記載していたサンプルは一つもなく、「MEDICAMENT」、「医薬品」と医薬品であるとわかる記載がされていたのは5サンプル（16.1%）のみであった（表

4）。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。

D-3. 個人輸入 AMPC/CVA 配合剤の品質

本試験では、AMPC/CVA 配合剤について含量の測定、含量均一性試験および溶出試験を実施した。

成分含量を測定した結果、表7-1のNo.5, 7, 10, 14, 15, 16, 27, 28, 31の9サンプルがクララン酸の含量過多により、不適合となった。CVAは分解しやすいため、製造会社が流通時のCVAの分解による含量の低下を予想して、製造段階ではCVAの含量が多い製剤を製造している可能性が考えられる。

また、含量均一性試験において表7-1のNo.5, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 16, 17, 27, 28, 31の12サンプルが均一性に問題がある可能性が示唆された。

溶出試験においては、29サンプル全てが適合となった。含量不足のサンプルはなかったことから、溶出性に問題のあるサンプルはなかったものと考えられた。

今回、CVAの含量過多が検出されたサンプルは、タイ製「AMK」とインド製「Cipmox CV」に偏っていた。また、含量均一性試験にのみ不適合だったインド製「ZYLOMOX-CV」においても、CVAの含量過多が認められた。容易に分解することが知られているCVAが多く含まれていたことについて、分解しやすいから多めに混合した可能性は否定できない。

D-3-2. 東南アジア流通品との比較

2009年にカンボジアで入手したAMPC/CVA配合剤の42.4%が品質試験で不

適合であった²⁾。カンボジアで流通している品質不良が指摘された AMPC/CVA 配合剤と同じ製造会社の製品は、日本語の個人輸入代行サイトで取り扱われておらず、今回入手したサンプルのなかにカンボジアで入手された AMPC/CVA 配合剤と同じ製造会社の製品はなかったため、東南アジア流通品との品質差は明らかにできていない。しかし、今後日本にも品質不良品がネット経由で輸入される恐れはある。また、実際に2019年に発行されたWHO医薬品関連警報では、ハイチで偽造AMPC/CVA製品が流通していることが報告されている⁷⁾。したがって、個人輸入によりこれらの偽造医薬品を服用し、有害事象や予期しない有効性の欠如に苦しむ恐れがある。

D-4. ラマン分光分析

各サンプルのラマンスペクトルは互いに類似していたが、主成分分析では異製品間での差が抽出されており、製品により含有成分の種類や濃度に違いがあると考えられる。また、AMPC由来である可能性のあるピークは、サンプルにより強度が異なった。これは添加剤の違い、あるいはフィルムコートの違いに起因する可能性が示唆された。今後、添加剤の影響等について、より詳細に検討することにより、定性的な判別も可能になるかもしれない。

製造国が異なる同じ製品名のサンプルにおいて、主成分分析の結果、オーグメンチンの場合、製造国が異なっても、ラマンスペクトルは比較的類似していることが示された。一方で、ACPTUの場合には、スロベニア製とインド製でスコアプロッチ位置が離れており、ラマンスペクトルの類似性

は低いものと考えられた。同一製品であっても製造国が異なれば、使用する原薬等の違いにより、異なるラマンスペクトルを示す可能性が示唆された。ラマン散乱分析による偽造医薬品鑑別の実装には、真正品より得られたラマンスペクトルのライブラリの構築が必須である。本研究結果より、真正品ライブラリを構築する際には、製造ライン毎にコントロールとなる真正品のスペクトルを得る必要があると考えられた。

D-5. 医薬品個人輸入における保健衛生上の問題点

真正性調査の結果、個人輸入により日本に流入するAMPC/CVA配合剤に偽造品は確認されなかった。しかし、品質不良医薬品の国内流入が確認された。ラマン散乱分析で偽造医薬品やこれらの低品質薬を検出するためには、さらなる検討が必要である。サイトや製品の外観だけで品質を判断することは難しく、特に自己判断による抗生剤の使用は、不適正使用による予期しない有害事象の発現が懸念されるばかりか、耐性菌の出現に影響を及ぼす可能性もないとは言いきれない。副作用被害救済制度の対象にもならない個人輸入された医薬品の使用は、極力避けるべきである。

インターネットを介した医薬品の個人輸入を誰もが利用できる現在、消費者は偽造品・品質不良医薬品の存在や個人輸入の危険性を熟知し、個人輸入を避け医療機関を受診することが求められる。そのために、消費者へ個人輸入に関する正しい情報を発信し、注意喚起をする必要がある。さらに、消費者が利便性等を優先し個人輸入をしたとしても、不利益を被ることのないように、税

関での差し止めや違法な個人輸入代行業者や発送業者の監視・撤廃を強化していかなければならない。

D-6. 本研究の限界

本研究では、インターネット上の医薬品個人輸入代行業者のサイトを介して対象医薬品を入手した。このサイトは日本語のサイトに限られており、インターネット上では、さらに多くの AMPC/CVA 配合剤が取引されているものと考えられることから、本研究は、一部の AMPC/CVA 配合剤を入手し、評価したものでありは、本研究成果から、インターネット上に流通する医薬品の品質実態を評価することは困難である。

E. 結 論

本研究でインターネットを介した個人輸入により入手された AMPC/CVA 配合剤において、偽造 AMPC/CVA 配合剤は見つからなかった。しかし、一部の製品において、品質不良が示唆された。ラマン散乱分光分析等による偽造医薬品鑑別の可能性も期待できる一方で、消費者自身の危険意識の向上も重要な課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表なし
2. 研究発表なし

G. 参考文献

- 1) 平成 28 年度厚生労働科研究費補助金

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「インターネットを通じて国際流通する医薬品の保健衛生と規制に関する調査研究」

- 2) Khan MH, Hatanaka K, Sovannarith T, Nivanna N, Casas LC, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K. Effects of packaging and storage conditions on the quality of amoxicillin-clavulanic acid - an analysis of Cambodian samples. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2013, 14:33
- 3) 医薬品インタビューフォーム「オーグメンチン配合錠 125SS / オーグメンチン配合錠 250RS」
- 4) 医薬品インタビューフォーム「クラバモックス小児用配合ドライシロップ」
- 5) 日本通運株式会社「宅配サービスをご利用のお客様へ（お知らせ）」
<https://www.nittsu.co.jp/info/20100701.html>
- 6) Wei Ji, Li Wang, He Qian, Weirong Yao. Quantitative Analysis of Amoxicillin Residues in Foods by Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. *Spectroscopy Letters*, 47:451–457, 2014.
- 7) WHO: Essential medicines and health products. Medical Product Alert N° 11/2019. https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug_alert-11-2019/en/

表 1. 購入サイトの概要

サイト番号	サイト名	責任者名	住所	振込先
1	ベストケンコー	なし	ヴァージン諸島	1
2	くすりエクスプレス	なし	ヴァージン諸島	2
3	ワッツヘルス	あり	タイ	3
4	イージーベアー	あり	タイ	3
5	ヘルシーダック	あり	タイ	3
6	空詩堂	あり	シンガポール	4
7	アイドラッグマート	なし	タイ	5
8	お薬ジェネリック	なし	タイ	6
9	AGY CLINIC	なし	アメリカ合衆国	7
10	くすり USA.com	なし	アメリカ合衆国	8
11	JapanRX	あり	香港	9
12	いろはウェブショップ	なし	タイ	10
13	おくすりショップ	なし	タイ	6
14	RBM-WEB	あり	フィリピン	11

表 2. 個人輸入代行サイト記載事項（特定商取引法）

必要表示事項	サイト数（％）
代表者氏名又は責任者氏名	6（42.9）
事業者名称又は氏名	14（100.0）
住所	14（100.0）
電話番号	11（78.6）
販売価格	14（100.0）
送料	14（100.0）
代金の支払時期	14（100.0）
製品の引渡時期	14（100.0）
代金の支払方法	14（100.0）
返品の特約に関する事項	14（100.0）

n=14 サイト

表 3. 個人輸入代行サイトの記載事項（薬機法関連）

サイト記載内容	サイト数 (%)
医師・薬剤師への相談を促す記載	11 (78.6)
個人輸入に関する記載	13 (92.9)
購入数量の制限に関する記載	14 (100.0)
未承認医薬品または医療用医薬品の広告に該当する可能性のある記載	14 (100.0)
（内訳）製品名	12 (85.7)
製品の写真	13 (92.9)
用法・用量	6 (42.9)
効能・効果	9 (64.3)
副作用	4 (28.6)

n=14 サイト

表 4. 入手サンプル概要

サイト 番号	サンプルコード	製品名	規格 (AMPC /CVA (mg))	包装	製造国	販売国	発送国	添付文書	製造年月日	使用期限	税関申告表記
1	1-AN-ME-625-SG	AUGMENTIN	500/125	D ¹	インド	インド	シンガポール	英語	APR. 2018	SEP. 2019	Others
2	2-AN-ME-625-SG-L1	AUGMENTIN	500/125	D ¹	インド	インド	シンガポール	英語	APR. 2018	SEP. 2019	Others
2	2-AN-ME-625-SG-L2	AUGMENTIN	500/125	D ¹	インド	インド	シンガポール	英語	MAY 2018	OCT. 2019	Others
3	3-AK-RX-625-TH-L1	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	23/03/2018	23/03/2020	記載なし
3	3-AK-RX-625-TH-L2	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	21/05/2018	21/05/2020	記載なし
3	3-AV-LE-625-TH	Amoksiklav	500/125	C ¹	スロベニア	タイ	タイ	英語、タイ語	03 2018	03 2020	記載なし
4	4-AK-RX-625-TH	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	23/03/2018	23/03/2020	記載なし
4	4-AV-LE-625-TH	Amoksiklav	500/125	C ¹	スロベニア	タイ	タイ	英語、タイ語	03 2018	03 2020	記載なし
5	5-AK-RX-625-TH-L1	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	19/12/2017	19/12/2019	記載なし
5	5-AK-RX-625-TH-L2	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	21/05/2018	21/05/2020	記載なし
5	5-AV-LE-625-TH	Amoksiklav	500/125	C ¹	スロベニア	タイ	タイ	英語、タイ語	03 2018	03 2020	記載なし
6	6-AN-GL-187.5-SG	オーグメンチン	125/62.5	A ¹	日本	日本	シンガポール	日本語	記載なし	2020-10	Health Products
6	6-AN-GL-375-SG	オーグメンチン	250/125	A ¹	日本	日本	シンガポール	日本語	記載なし	2020-09	Health Products
7	7-AK-RX-625-TH-L1	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	04/01/2018	04/01/2020	記載なし
7	7-AK-RX-625-TH-L2	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	21/05/2018	21/05/2020	記載なし
8	8-AK-RX-625-TH	AMK	500/125	B ¹	不明	不明	タイ	なし	24/07/2018	24/07/2020	医薬品
9	9-ZV-SI-625-IN	ZYLOMOX-CV	500/125	E ¹	インド	不明	インド	なし	09/17	02/19	H.L.M

1 A : シート (ピロー包装あり、箱あり) B : シート (ピロー包装あり、箱なし) C : 両面アルミニウム PTP 包装 (箱あり) D : SP 包装 (箱あり) E : SP 包装 (箱なし)
F : ボトル

表 4. 入手サンプル概要 (続き)

サイト 番号	サンプルコード	製品名	規格 (AMPC /CVA (mg))	包装	製造国	販売国	発送国	添付文書	製造年月日	使用期限	税関申告表記
10	10-AP-LE-625-US-L2D1	ACPTU ²	500/125	F ¹	スロベニア	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	FEB 2020	記載なし
10	10-AP-LE-625-US-L2D2	ACPTU ²	500/125	F ¹	スロベニア	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	FEB 2020	記載なし
10	10-AP-LE-625-US-L1	ACPTU ²	500/125	F ¹	スロベニア	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	10 2019	記載なし
10	10-AP-MI-625-US-D1	ACPTU ²	500/125	F ¹	インド	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	02/2020	記載なし
10	10-AP-MI-625-US-D2	ACPTU ²	500/125	F ¹	インド	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	02/2020	記載なし
10	10-AP-MI-625-US-D3	ACPTU ²	500/125	F ¹	インド	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	02/2020	記載なし
11	11-AN-ME-625-IN	AUGMENTIN	500/125	D ¹	インド	インド	インド	英語	MAY 2018	SEP. 2019	MEDICAMENT
11	11-OV-ME-625-IN	OPTIMOX CV	500/125	C ¹	インド	インド	インド	なし	APR. 2018	SEP. 2019	MEDICAMENT
11	11-CM-AL-625-IN	CLAVAM	500/125	C ¹	インド	インド	インド	なし	07/2018	12/2019	MEDICAMENT
12	12-AK-RX-625-TH-L2D1	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	21/05/2018	21/05/2020	記載なし
12	12-AK-RX-625-TH-L2D2	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	21/05/2018	21/05/2020	記載なし
12	12-AK-RX-625-TH-L1	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	04/01/2018	04/01/2020	記載なし
13	13-AK-RX-625-TH	AMK	500/125	B ¹	不明	不明	タイ	なし	24/07/2018	24/07/2020	医薬品
14	14-CV-MA-625-IN	Cipmox CV	500/125	C ¹	インド	インド	インド	なし	FEB. 18	JAN. 20	H.L.M

1 A : シート (ピロー包装あり、箱あり) B : シート (ピロー包装あり、箱なし) C : 両面アルミニウム PTP 包装 (箱あり) D : SP 包装 (箱あり) E : SP 包装 (箱なし)
F : ボトル

2 ACPTU : Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets, USP

表 5. 日本の薬価とサイト 6 での購入価格の比較

規格 (AMPC/CVA)	薬価 (円/錠)	サイト 6 での価格 (円/錠)
125 mg/62.5 mg	25.5	114.8
250 mg/125 mg	36.4	164.8

表 6-1. 品質試験の結果 (サマリー)

Dissolution test				Content Uniformity test			Quantity test		Test summary			
Pass	Fail			Pass	Fail		Pass	Fail	All pass	Any fail		
	first*	second*	final		first	final				first*	second*	final
29	0	0	0	17	5	7	21	8	17	5	0	7
(100.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(58.6%)	(17.2%)	(24.1%)	(72.4%)	(27.6%)	(58.6%)	(17.2%)	(0.0%)	(24.1%)

n=29 製品

*Two samples were not tested for quality because of insufficient number of samples.

表 6-2. 品質試験の結果（製品ごと）

ID	Serial No .	含量試験	含量均一性試験	溶出試験	Any fail
1	1-AN-ME-625-SG	Pass	Pass	Pass	Pass
2	2-AN-ME-625-SG-L1	Pass	Pass	Pass	Pass
3	2-AN-ME-625-SG-L2	Pass	Pass	Pass	Pass
4	3-AK-RX-625-TH-L1	Pass	Pass	Pass	Pass
5	3-AK-RX-625-TH-L2	Fail	Fail	Pass	Fail
6	3-AV-LE-625-TH	Pass	Fail	Pass	Fail
7	4-AK-RX-625-TH	Fail	Fail	Pass	Fail
8	4-AV-LE-625-TH	Pass	Fail	Pass	Fail
9	5-AK-RX-625-TH-L1	錠剤不足により判定不可			
10	5-AK-RX-625-TH-L2	Fail	Fail	Pass	Fail
11	5-AV-LE-625-TH	Pass	Pass	Pass	Pass
12	6-AN-GL-187.5-SG	Pass	Pass	Pass	Pass
13	6-AN-GL-375-SG	Pass	Pass	Pass	Pass
14	7-AK-RX-625-TH-L1	Fail	Fail	Pass	Fail
15	7-AK-RX-625-TH-L2	Fail	Fail	Pass	Fail
16	8-AK-RX-625-TH	Pass	Fail	Pass	Fail
17	9-ZV-SI-625-IN	Pass	Fail	Pass	Fail
18	10-AP-LE-625-US-L2D1	Pass	Pass	Pass	Pass
19	10-AP-LE-625-US-L2D2	Pass	Pass	Pass	Pass
20	10-AP-LE-625-US-L1	Pass	Pass	Pass	Pass
21	10-AP-MI-625-US-D1	Pass	Pass	Pass	Pass
22	10-AP-MI-625-US-D2	Pass	Pass	Pass	Pass
23	10-AP-MI-625-US-D3	Pass	Pass	Pass	Pass
24	11-AN-ME-625-IN	Pass	Pass	Pass	Pass
25	11-OV-ME-625-IN	Pass	Pass	Pass	Pass
26	11-CM-AL-625-IN	Pass	Pass	Pass	Pass
27	12-AK-RX-625-TH-L2D1	Fail	Fail	Pass	Fail
28	12-AK-RX-625-TH-L2D2	Fail	Fail	Pass	Fail
29	12-AK-RX-625-TH-L1	錠剤不足により判定不可			
30	13-AK-RX-625-TH	Pass	Pass	Pass	Pass
31	14-CV-MA-625-IN	Fail	Fail	Pass	Fail

表 7-1. 含量試験および含量均一性試験の 1st stage の結果

ID	Sample Code	Generic	% of Quantity Capsule 1	% of Quantity Capsule 2	% of Quantity Capsule 3	% of Quantity Capsule 4	% of Quantity Capsule 5	% of Quantity Capsule 6	% of Quantity Capsule 7	% of Quantity Capsule 8	% of Quantity Capsule 9	% of Quantity Capsule 10	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	AV (Acceptance Value)	Judge
1	1-AN-ME-625-SG	Amoxicillin	110.0	109.5	109.5	110.1	111.5	108.1	107.3	110.2	110.4	108.9	109.6	1.2	1.1	11.0	Pass
		Clavulanic Acid	113.3	114.8	113.4	114.5	113.7	112.2	114.2	113.2	113.2	113.2	113.3	113.6	0.8	0.7	13.5
2	2-AN-ME-625-SG-L1	Amoxicillin	113.8	112.1	113.4	112.6	115.5	113.7	112.0	113.4	112.7	115.7	113.5	1.3	1.1	15.0	Pass
		Clavulanic Acid	114.5	114.9	114.4	112.5	115.8	113.4	114.4	114.0	112.6	114.3	114.1	114.1	1.0	0.9	15.0
3	2-AN-ME-625-SG-L2	Amoxicillin	105.5	106.5	107.4	107.4	104.8	111.1	106.8	114.2	113.0	110.4	108.7	3.2	3.0	15.0	Pass
		Clavulanic Acid	110.7	111.0	113.8	112.6	109.0	113.3	109.6	113.0	114.0	113.8	112.1	1.8	1.6	15.0	Pass
4	3-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	104.8	104.4	103.4	103.3	102.9	105.3	104.6	104.2	103.7	104.1	104.1	0.7	0.7	4.4	Pass
		Clavulanic Acid	111.1	113.7	113.5	110.5	110.3	108.9	109.8	108.2	107.2	108.2	110.1	2.2	2.0	13.9	Pass
5	3-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	100.0	97.0	100.7	99.6	96.9	99.4	96.7	100.5	99.3	93.5	98.4	2.3	2.3	5.6	Pass
		Clavulanic Acid	131.1	132.3	136.5	108.9	128.2	106.6	131.3	134.2	127.5	124.9	126.1	10.2	8.1	49.2	Fail
6	3-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	111.2	100.3	107.4	106.1	106.3	107.7	106.4	106.6	106.8	106.7	106.5	2.7	2.5	11.4	Pass
		Clavulanic Acid	111.7	119.4	116.0	111.8	113.2	114.2	111.8	113.8	114.3	110.7	113.7	2.6	2.3	18.4	Fail
7	4-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	99.4	101.1	100.4	99.7	99.5	98.2	99.0	102.8	98.5	98.7	99.8	1.4	1.4	3.4	Pass
		Clavulanic Acid	131.8	134.3	131.1	139.8	131.7	131.6	135.3	139.4	134.1	136.7	134.6	3.2	2.4	40.8	Fail
8	4-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	107.7	106.4	106.0	104.8	107.7	105.0	105.3	106.3	107.0	107.5	106.4	1.1	1.0	7.5	Pass
		Clavulanic Acid	112.8	118.8	109.8	112.1	111.8	112.3	109.1	112.8	111.3	110.6	112.1	2.7	2.4	17.0	Fail
9	5-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	Not tested due to insufficient number of samples														
		Clavulanic Acid	Not tested due to insufficient number of samples														
10	5-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	102.5	106.8	104.0	101.8	105.4	102.0	103.6	103.8	102.1	102.1	103.4	1.7	1.6	5.9	Pass
		Clavulanic Acid	131.6	134.0	132.1	133.3	132.4	109.4	133.0	130.3	132.5	131.0	130.0	7.3	5.6	46.0	Fail
11	5-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	107.8	107.4	106.3	104.5	107.2	108.0	106.6	107.0	107.4	106.7	106.9	1.0	0.9	7.8	Pass
		Clavulanic Acid	110.1	108.5	109.5	108.1	106.6	109.7	107.5	100.7	108.5	106.3	107.5	2.7	2.5	12.5	Pass
12	6-AN-GL-187.5-SG	Amoxicillin	98.7	99.8	100.0	99.5	100.3	98.3	99.9	99.7	99.8	99.9	99.6	0.6	0.6	1.5	Pass
		Clavulanic Acid	109.8	108.1	110.7	104.0	108.5	108.5	107.5	109.7	103.4	107.5	107.8	2.4	2.2	12.0	Pass
13	6-AN-GL-375-SG	Amoxicillin	99.9	101.4	100.1	100.2	101.2	99.7	101.6	99.7	99.9	101.1	100.5	0.7	0.7	1.8	Pass
		Clavulanic Acid	108.5	107.6	108.2	113.3	111.2	107.8	107.2	107.5	112.4	111.0	109.5	2.3	2.1	13.4	Pass
14	7-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	101.3	99.8	101.5	98.8	98.5	101.5	100.0	101.1	98.6	99.2	100.0	1.2	1.2	3.0	Pass
		Clavulanic Acid	135.3	143.7	131.8	134.7	111.1	131.3	141.7	113.0	128.3	131.4	130.2	10.7	8.2	54.4	Fail
15	7-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	97.1	100.3	99.2	98.9	98.4	97.0	99.8	99.3	98.6	97.9	98.6	1.1	1.1	2.6	Pass
		Clavulanic Acid	112.0	134.6	133.7	144.2	142.3	112.2	114.3	137.3	121.2	128.0	128.0	12.3	9.6	56.1	Fail
16	8-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	100.3	99.3	98.4	103.6	100.0	103.5	99.1	98.3	100.1	100.5	100.3	1.9	1.9	4.5	Pass
		Clavulanic Acid	131.3	132.9	137.1	131.8	134.9	130.3	131.6	136.1	130.0	134.8	133.1	2.5	1.9	37.6	Fail

17	9-ZV-SI-625-IN	Amoxicillin	99.9	101.1	102.1	99.8	102.7	97.7	100.6	100.7	99.6	101.3	100.6	1.4	1.4	3.5	Pass
		Clavulanic Acid	121.0	118.9	122.8	112.8	118.8	117.1	116.9	130.0	111.6	117.8	118.8	5.2	4.3	29.7	Fail
18	10-AP-LE-625-US-L2D1	Amoxicillin	101.6	100.0	99.0	100.9	99.6	99.1	100.2	99.1	101.1	99.6	100.0	0.9	0.9	2.2	Pass
		Clavulanic Acid	112.3	112.1	111.6	109.1	113.1	107.7	109.4	112.5	109.3	114.9	111.2	2.2	2.0	15.1	Pass
19	10-AP-LE-625-US-L2D2	Amoxicillin	102.2	98.7	98.6	98.3	99.7	100.6	99.1	101.6	98.6	100.1	99.8	1.3	1.3	3.3	Pass
		Clavulanic Acid	112.9	111.0	113.0	115.2	111.9	112.7	113.1	114.8	114.5	114.9	113.4	1.4	1.2	15.3	Pass
20	10-AP-LE-625-US-L1	Amoxicillin	114.6	111.1	114.0	111.4	115.4	112.2	111.1	113.1	110.9	112.0	112.6	1.6	1.4	14.9	Pass
		Clavulanic Acid	114.0	111.0	109.8	110.5	114.8	113.3	113.1	112.1	114.9	113.1	112.6	1.8	1.6	15.4	Pass
21	10-AP-MI-625-US-D1	Amoxicillin	105.4	102.5	102.8	101.2	105.7	106.3	105.8	103.1	101.4	102.5	103.7	1.9	1.9	6.8	Pass
		Clavulanic Acid	109.0	107.7	108.4	109.0	110.8	108.9	107.0	107.9	108.8	109.9	108.7	1.1	1.0	9.8	Pass
22	10-AP-MI-625-US-D2	Amoxicillin	96.5	94.3	94.5	94.5	94.6	93.7	94.0	94.6	93.6	94.6	94.5	0.8	0.8	5.9	Pass
		Clavulanic Acid	117.3	118.5	112.8	109.6	118.5	116.9	116.8	111.2	117.5	117.9	115.7	3.2	2.8	15.4	Pass
23	10-AP-MI-625-US-D3	Amoxicillin	93.8	97.0	94.6	94.0	94.7	93.5	93.8	93.6	91.2	94.7	94.1	1.4	1.5	7.9	Pass
		Clavulanic Acid	111.9	111.8	113.1	112.5	114.4	114.2	114.2	111.2	112.0	113.3	112.9	1.1	1.0	14.1	Pass
24	11-AN-ME-625-IN	Amoxicillin	112.8	111.7	112.5	112.8	115.8	111.3	112.5	114.1	113.2	110.1	112.7	1.5	1.4	14.9	Pass
		Clavulanic Acid	112.8	112.8	112.9	113.2	114.2	113.6	113.3	114.9	114.3	110.5	113.3	1.2	1.1	14.6	Pass
25	11-OV-ME-625-IN	Amoxicillin	93.7	93.9	93.5	94.2	94.3	94.4	95.2	98.5	95.2	95.5	94.8	1.5	1.5	7.2	Pass
		Clavulanic Acid	111.1	111.0	114.2	111.8	111.6	110.6	111.8	113.4	112.2	112.0	112.0	1.1	1.0	13.2	Pass
26	11-CM-AL-625-IN	Amoxicillin	97.9	94.8	94.6	94.7	95.7	94.8	94.5	94.9	98.0	95.6	95.6	1.3	1.4	6.1	Pass
		Clavulanic Acid	111.3	110.0	107.2	113.8	112.4	112.4	109.4	106.4	109.4	108.8	110.1	2.4	2.2	14.3	Pass
27	12-AK-RX-625-TH-L2D1	Amoxicillin	99.2	98.9	98.8	99.8	98.3	98.5	99.0	99.0	98.5	98.7	98.9	0.4	0.4	1.0	Pass
		Clavulanic Acid	130.4	130.9	129.7	135.9	131.1	129.6	129.7	128.1	134.9	130.4	131.1	2.4	1.9	35.4	Fail
28	12-AK-RX-625-TH-L2D2	Amoxicillin	97.5	97.3	99.7	96.8	96.6	97.2	97.3	98.8	97.1	96.7	97.5	1.0	1.0	3.4	Pass
		Clavulanic Acid	128.8	126.0	130.0	128.6	109.1	107.0	107.8	128.1	128.6	126.6	122.1	9.8	8.0	44.1	Fail
29	12-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	Not tested due to insufficient number of samples														
		Clavulanic Acid	Not tested due to insufficient number of samples														
30	13-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	105.5	102.7	103.9	101.6	105.6	100.3	98.8	98.7	100.1	99.7	101.7	2.6	2.6	6.5	Pass
		Clavulanic Acid	109.9	110.6	108.5	109.7	111.7	109.7	109.7	108.3	109.7	108.9	109.7	1.0	0.9	10.6	Pass
31	14-CV-MA-625-IN	Amoxicillin	97.8	97.8	97.8	98.2	97.7	96.9	98.8	96.7	97.4	98.4	97.8	0.6	0.6	2.3	Pass
		Clavulanic Acid	130.4	130.6	137.9	136.5	134.8	130.0	129.5	128.1	135.2	134.9	132.8	3.4	2.6	39.4	Fail

含量試験:10錠の平均が 90.0-120.0%で品質良好、含量均一性試験: AV 値が 15 以下で品質良好

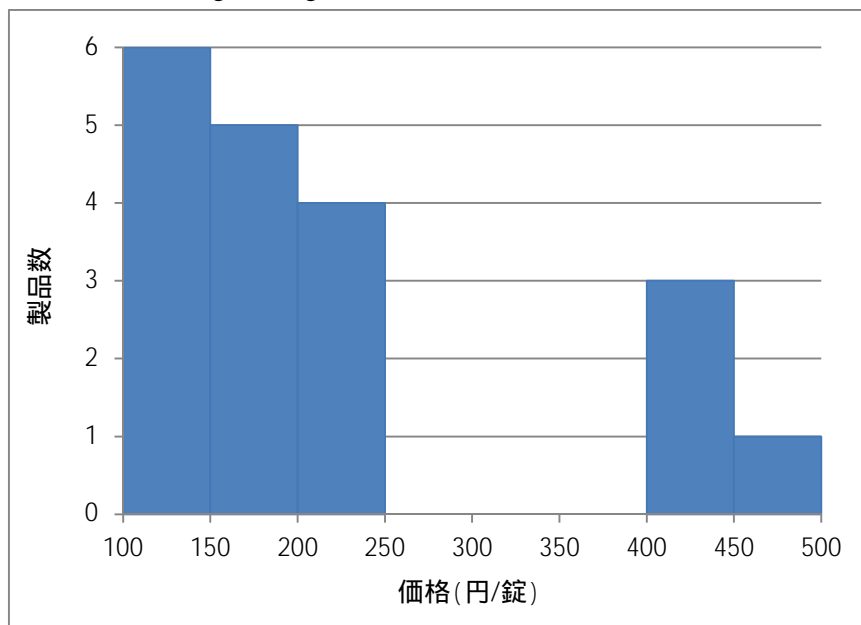
表 7-2. 含量均一性試験の 2nd stage の結果

ID	Sample Code	Generic	% of Quantity Capsule 1	% of Quantity Capsule 2	% of Quantity Capsule 3	% of Quantity Capsule 4	% of Quantity Capsule 5	% of Quantity Capsule 6	% of Quantity Capsule 7	% of Quantity Capsule 8	% of Quantity Capsule 9	% of Quantity Capsule 10	% of Quantity Capsule 11	% of Quantity Capsule 12	% of Quantity Capsule 13	% of Quantity Capsule 14	% of Quantity Capsule 15	% of Quantity Capsule 16	% of Quantity Capsule 17	% of Quantity Capsule 18	% of Quantity Capsule 19	% of Quantity Capsule 20	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	AV (Acceptance Value)	Judge
5	3-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				5.6			Pass	
		Clavulanic Acid																					49.2			Fail	
6	3-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	105.7	107.2	105.2	106.2	105.6	105.7	106.5	105.8	104.9	103.3	105.5	107.2	107.1	105.2	105.2	106.2	103.5	106.3	105.4	104.0	105.9	1.8	1.7	8.0	Pass
		Clavulanic Acid	117.9	113.9	118.4	112.0	114.7	114.7	119.5	112.2	112.6	111.4	111.6	115.7	125.7	104.7	113.7	105.6	104.6	122.1	122.7	112.6	114.1	4.8	4.2	22.3	Fail
7	4-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	97.3	91.5	93.5	93.1	106.3	104.5	94.7	92.8	101.1	90.9	110.1	112.3	110.3	109.9	112.1	111.3	111.5	110.6	111.6	114.1	102.6	7.2	7.0	15.6	Fail
		Clavulanic Acid	119.4	120.7	124.2	121.1	124.0	117.3	123.0	117.5	117.8	117.1	118.4	120.8	120.8	116.6	119.4	117.2	117.0	119.8	117.8	119.0	124.5	7.7	6.2	38.4	Fail
8	4-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	104.3	101.9	104.0	105.1	106.1	105.1	104.8	103.1	103.3	106.6	103.9	101.0	103.2	105.5	103.2	103.8	101.0	104.4	103.0	103.7	104.7	1.8	1.7	6.8	Pass
		Clavulanic Acid	110.4	108.3	109.9	110.0	111.0	109.1	111.1	107.6	107.5	112.1	120.8	119.5	110.9	113.1	120.0	120.6	117.6	102.7	120.7	121.9	112.9	4.8	4.3	21.1	Fail
10	5-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	95.9	95.2	100.1	99.2	97.1	100.0	93.7	101.3	96.9	93.3	94.2	94.9	99.3	95.3	103.4	94.6	99.4	94.4	94.0	100.0	99.2	4.0	4.0	7.9	Pass
		Clavulanic Acid	138.1	135.2	138.0	136.2	130.7	142.9	135.3	136.8	139.0	142.8	139.3	143.0	135.9	136.8	130.7	135.2	133.0	121.2	146.4	138.1	134.5	6.8	5.1	46.6	Fail
14	7-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				3.0			Pass	
		Clavulanic Acid																					54.4			Fail	
15	7-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				2.6			Pass	
		Clavulanic Acid																					56.1			Fail	
16	8-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	111.7	113.5	109.3	108.0	109.8	108.9	109.6	110.2	109.2	107.6	108.7	110.7	111.7	111.2	110.3	102.5	113.5	112.3	110.5	110.3	106.8	5.1	4.8	15.5	Fail
		Clavulanic Acid	112.8	115.8	113.3	111.6	117.6	111.5	111.3	111.9	114.8	109.1	113.7	114.9	115.0	114.9	116.4	104.6	110.0	112.7	113.5	112.6	119.6	10.1	8.4	38.2	Fail
17	9-ZV-SI-625-IN	Amoxicillin	91.7	91.5	91.0	92.7	92.4	90.7	92.8	90.8	91.6	94.1	92.9	91.0	92.9	90.5	90.7	91.7	94.8	93.1	91.8	91.6	94.9	4.3	4.5	12.2	Pass
		Clavulanic Acid	112.7	110.1	108.7	100.6	106.9	95.5	113.3	111.5	103.6	111.9	110.6	111.6	99.1	110.7	97.7	114.4	115.3	111.9	106.5	105.6	111.5	7.6	6.8	25.2	Fail
27	12-AK-RX-625-TH-L2D1	Amoxicillin	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				1.0			Pass	
		Clavulanic Acid																					35.4			Fail	
28	12-AK-RX-625-TH-L2D2	Amoxicillin	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				3.4			Pass	
		Clavulanic Acid																					44.1			Fail	
31	14-CV-MA-625-IN	Amoxicillin	96.0	92.8	98.5	96.5	97.6	96.6	96.4	99.5	91.8	97.4	91.8	92.3	96.0	88.7	95.9	96.5	90.4	97.3	89.3	96.7	95.8	2.9	3.0	8.5	Pass
		Clavulanic Acid	118.7	115.2	118.6	118.2	117.3	122.9	116.0	117.8	121.7	118.0	121.9	111.5	115.4	117.6	114.7	121.5	115.9	113.4	114.8	114.5	122.5	8.1	6.6	37.1	Fail

表 8. 溶出試験の 1st stage の結果

ID	Sample Code	Generic	% of Quantity Capsule 1	% of Quantity Capsule 2	% of Quantity Capsule 3	% of Quantity Capsule 4	% of Quantity Capsule 5	% of Quantity Capsule 6	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	Judge
1	1-AN-ME-625-SG	Amoxicillin	98.2	100.4	95.1	100.3	100.5	102.8	99.5	2.6	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	94.8	97.8	95.1	95.5	96.0	95.9	95.8	1.0	0.0	Pass
2	2-AN-ME-625-SG-L1	Amoxicillin	96.6	97.3	97.7	96.0	97.0	97.8	97.1	0.7	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	94.2	96.9	90.5	93.1	97.1	88.5	93.4	3.4	0.0	Pass
3	2-AN-ME-625-SG-L2	Amoxicillin	96.1	96.0	97.9	96.4	94.6	97.6	96.5	1.2	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	89.8	87.3	93.4	89.6	86.7	92.7	89.9	2.7	0.0	Pass
4	3-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	93.6	89.6	90.0	92.5	90.0	89.8	90.9	1.7	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	103.4	105.3	105.4	102.6	109.6	104.2	105.1	2.5	0.0	Pass
5	3-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	93.1	89.9	93.5	90.7	91.3	93.4	92.0	1.5	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	103.4	102.6	98.9	105.0	105.0	102.8	102.9	2.2	0.0	Pass
6	3-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	93.6	89.8	92.3	93.5	91.7	92.3	92.2	1.4	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	96.9	100.4	102.3	99.4	101.2	101.8	100.4	2.0	0.0	Pass
7	4-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	97.4	93.3	93.2	94.3	95.8	94.3	94.7	1.6	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	106.7	105.9	103.5	105.1	104.5	106.8	105.4	1.3	0.0	Pass
8	4-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	93.7	94.3	93.0	92.7	95.0	92.6	93.6	0.9	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	97.7	100.5	96.6	96.9	100.7	94.9	97.9	2.3	0.0	Pass
9	5-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	Not tested due to insufficient number of samples									
		Clavulanic Acid										
10	5-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	90.6	92.4	90.6	90.3	89.8	89.8	90.6	1.0	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	106.6	103.6	104.0	104.2	102.8	105.9	104.5	1.4	0.0	Pass
11	5-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	96.4	90.5	90.8	93.1	94.2	92.6	92.9	2.2	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	85.1	88.1	89.3	85.5	85.9	85.1	86.5	1.8	0.0	Pass
12	6-AN-GL-187.5-SG	Amoxicillin	96.8	95.8	95.0	96.9	96.0	95.3	96.0	0.8	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	91.2	104.1	98.0	90.3	103.5	97.8	97.5	5.8	0.1	Pass
13	6-AN-GL-375-SG	Amoxicillin	102.9	100.7	99.2	103.1	100.4	99.3	100.9	1.7	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	95.4	96.8	97.0	95.1	96.3	96.6	96.2	0.8	0.0	Pass
14	7-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	91.5	92.4	93.2	90.1	93.0	94.6	92.5	1.6	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	103.9	109.3	104.6	103.6	107.8	104.1	105.5	2.4	0.0	Pass
15	7-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	91.7	90.4	90.2	91.5	89.8	89.8	90.6	0.8	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	108.1	103.0	104.8	106.5	103.1	106.2	105.3	2.0	0.0	Pass
16	8-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	91.7	92.4	95.9	91.6	92.7	90.1	92.4	1.9	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	108.7	104.0	104.0	107.4	102.9	103.0	105.0	2.4	0.0	Pass
17	9-ZV-SI-625-IN	Amoxicillin	93.6	93.1	92.4	94.0	93.3	92.3	93.1	0.7	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	91.7	99.0	94.7	88.1	98.6	94.4	94.4	4.1	0.0	Pass
18	10-AP-LE-625-US-L2D1	Amoxicillin	90.0	89.7	90.5	90.5	89.9	89.2	90.0	0.5	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	89.8	95.1	91.3	89.4	93.4	91.3	91.7	2.2	0.0	Pass
19	10-AP-LE-625-US-L2D2	Amoxicillin	90.4	92.2	94.3	91.7	93.4	93.2	92.5	1.4	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	91.8	91.6	95.4	92.1	92.9	91.5	92.6	1.5	0.0	Pass
20	10-AP-LE-625-US-L1	Amoxicillin	89.6	90.4	90.4	91.6	90.1	90.1	90.4	0.7	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	94.6	91.0	97.5	91.7	89.0	92.1	92.6	3.0	0.0	Pass
21	10-AP-MI-625-US-D1	Amoxicillin	90.2	93.9	95.6	90.7	94.0	96.4	93.5	2.5	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	85.1	89.2	90.0	90.7	88.9	90.0	89.0	2.0	0.0	Pass
22	10-AP-MI-625-US-D2	Amoxicillin	91.1	93.9	92.8	91.4	93.5	91.6	92.4	1.2	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	92.9	94.0	94.7	92.8	93.6	94.2	93.7	0.8	0.0	Pass
23	10-AP-MI-625-US-D3	Amoxicillin	94.1	93.2	95.4	94.0	93.1	94.4	94.0	0.8	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	89.9	94.1	91.6	88.5	91.4	91.4	91.1	1.9	0.0	Pass
24	11-AN-ME-625-IN	Amoxicillin	96.3	96.9	97.6	95.7	94.5	98.7	96.6	1.5	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	91.1	93.5	85.5	86.9	84.9	90.7	88.8	3.5	0.0	Pass
25	11-OV-ME-625-IN	Amoxicillin	91.9	93.6	92.9	90.9	93.2	93.0	92.6	1.0	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	87.0	87.8	89.0	86.3	90.1	88.7	88.2	1.4	0.0	Pass
26	11-CM-AL-625-IN	Amoxicillin	93.3	91.6	95.3	93.9	92.1	94.2	93.4	1.4	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	89.9	86.5	85.3	82.2	86.3	85.2	85.9	2.5	0.0	Pass
27	12-AK-RX-625-TH-L2D1	Amoxicillin	96.5	92.2	91.6	98.6	92.3	89.8	93.5	3.4	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	103.1	102.5	100.9	102.4	101.9	101.6	102.1	0.8	0.0	Pass
28	12-AK-RX-625-TH-L2D2	Amoxicillin	93.9	93.8	93.2	93.3	93.9	93.5	93.6	0.3	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	100.4	101.2	102.6	99.7	103.6	103.1	101.8	1.6	0.0	Pass
29	12-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	Not tested due to insufficient number of samples									
		Clavulanic Acid										
30	13-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	91.1	90.4	89.8	89.2	92.5	89.8	90.5	1.2	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	100.2	99.9	100.9	102.0	100.3	99.4	100.5	0.9	0.0	Pass
31	14-CV-MA-625-IN	Amoxicillin	100.2	97.5	97.1	99.8	97.6	96.6	98.1	1.5	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	103.8	107.9	104.5	103.9	103.8	104.1	104.7	1.6	0.0	Pass

図 1. 規格 500 mg/125 mg の製品の購入価格



n=19 製品

図 2. サンプルの包装形態

A : シートがピロー包装され箱に入っている (例 : サンプル 4-AK-RX-625-TH)



B : シートがピロー包装され箱に入っていない (例 : サンプル 8-AK-RX-625-TH)



C : 両面アルミニウム PTP 包装が箱に入っている (例 : サンプル 4-AV-LE-625-TH)



D : SP 包装が箱に入っている (例 : サンプル 1-AN-ME-625-SG)



E : SP 包装が箱に入っていない (サンプル 9-ZV-SI-625-IN)



F : ボトルに入っている (例 : サンプル 10-AP-LE-625-US-L2D1)

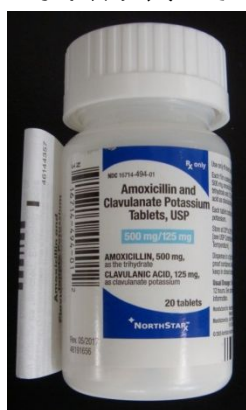


図 3. シートの破れ (サンプル 11-CM-AL-625-IN)



図 4. 各サンプルのラマンスペクトル

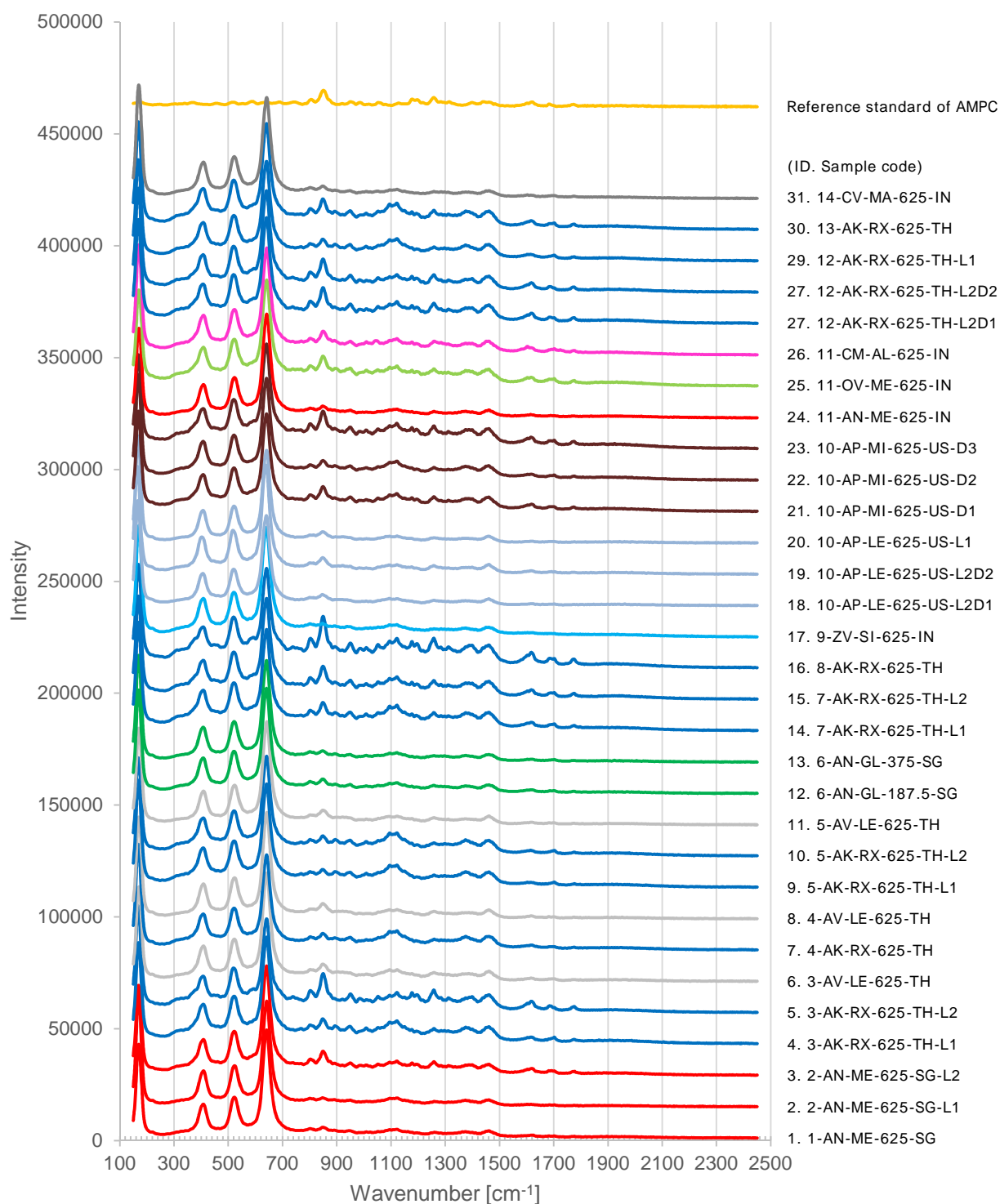
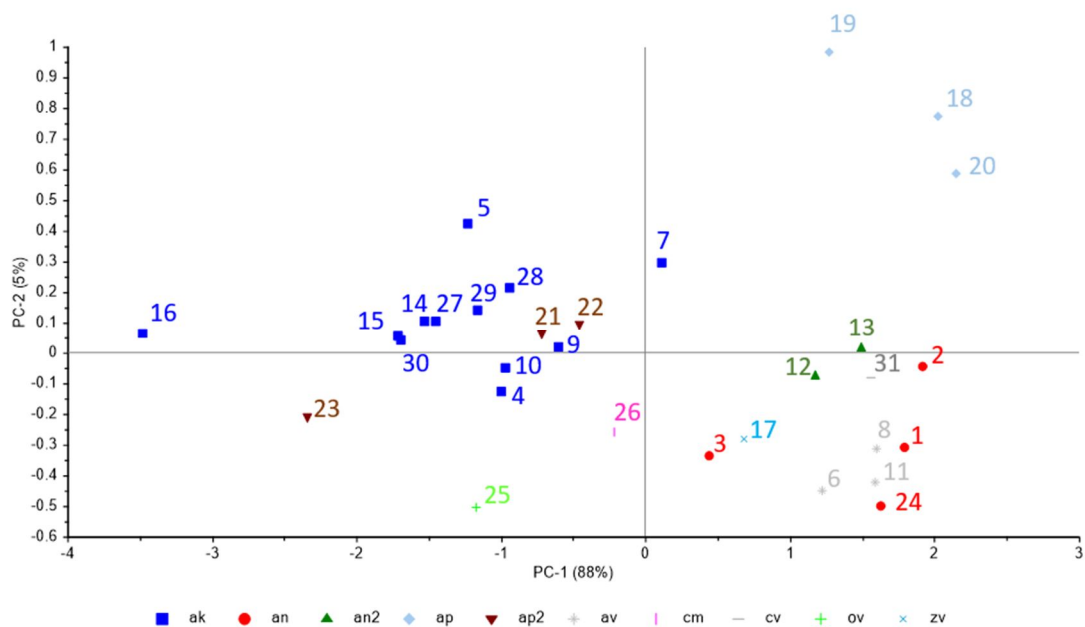


図 5. 主成分分析のスコアプロット



スコアプロットは、製品毎に区別して示した。略記された ak、an、an2、ap、ap2、av、cm、cv、ov、および zv は、それぞれ製品名である AMK (タイ製、No.16 と No. 30 は製造国不明)、AUGMENTIN (インド製)、オーグメンチン (日本製)、ACPTU (スロベニア製)、ACPTU (インド製)、Amoksiklav (スロベニア製)、CLAVAM (インド製)、Cipmox CV (インド製)、OPTIMOX CV (インド製) および ZYLOMOX-CV (インド製) を示す。図内の数字は、サンプル ID を示す。