

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(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)
個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と
非破壊分析の応用

平成 29 年度 分担研究報告書

分担研究者 吉田 直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
木村 和子 (金沢大学医薬保健学総合研究科)
研究協力者 Zhu Shu (金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学)
松下 良 (金沢大学医薬保健研究域臨床薬物情報学)

研究要旨

【目的】 模造医薬品による健康被害が国内外で報告されている。また、東南アジアで流通していたメトホルミンを主成分とする糖尿病治療薬の品質不良品がインターネットを介した個人輸入により、日本国内に流入する可能性がある。本研究では、メトホルミン錠について、インターネット上の個人輸入代行サイトを介した試買調査を実施し、その真正性と品質を明らかにすること並びに模造薬調査への非破壊分析法の導入可能性の検討を目的とした。

【方法】 2016年1月に、個人輸入代行サイトを介してメトホルミン 500 mg 錠と徐放錠(500 mg、750 mg 及び 1000 mg) を購入した。入手したサンプルについて、製造販売業者に対する真正性調査と、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 分析による定性と定量を行った。さらに、非破壊分析として携帯ラマン散乱分析を行った。

【結果】 メトホルミン錠を広告する個人輸入代行サイト (24 サイト) から、33 サンプルの 500mg 錠、5 サンプルの 500mg 徐放錠と 1 サンプルの 750mg 徐放錠および 1 サンプルの 1000 mg 徐放錠の計 40 サンプルを入手した。いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかった。日本語の説明書が添付されていたのは 1 サンプル (2%) のみで、これ以外は外国語か添付文書が無添付だった。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、有意に高かった (Mann-Whitney' s U test, $p < 0.05$)。真正性調査の結果は、製造販売業者からの回答が得られた 7 サンプル (17.5%) が真正品、33 サンプル (82.5%) が真正性不明であった。USP に準拠した品質試験の結果、3 サンプル (7.5%) が不適合となった。判定にさらなる試験が必要な interim fail が 6 サンプル (15%) あった。携帯ラマン分光分析による偽造判定は同一製造会社の正規品と比較しスペクトルの一致や主成分分析により可能だったが、他社製品でも一致率が高いものがあり、偽陰性も考慮する必要があった。また、個人輸入メトホルミン 500 mg 錠 33 サンプルのラマンスペクトルは大きく 3 つのグループに分かれ、製造工程の類似性により分類できると考えられた。

【考察】 本研究の結果、インターネットで流通しているメトホルミン製剤には品質試験に不適合な製品があった。携帯ラマン散乱分析により、模造品を検出できる可能性ならびに製造ライン別に分類できる可能性が示された。今回入手した製品には東南アジア諸国で品質不良が指摘されたメトホルミン製剤と同じ会社の製品は含まれなかったが、日本にも品質不良品がネット経由で輸入されている可能性がある。処方箋医薬品であるメトホルミン錠について

て、インターネットを介した個人輸入では、日本国内の正規医療機関で入手するより費用はかかるが、処方箋を提示することなく、国内未承認規格品を入手してしまうことが明らかとなった。また、これらは、日本人の個人輸入を助長し、不適正使用による健康被害につながる可能性がられる。メトホルミン製品の個人輸入は、極力避けるべきと思われる。

A. 研究目的

A-1. 背景

2012年に東南アジア諸国において、メトホルミンを主成分とする糖尿病治療薬の品質不良品、特に、徐放錠（日本国内未承認）の徐放性が破綻した品質不良医薬品の流通が確認された¹⁾。当該品質不良品がインターネットを介した個人輸入により、日本国内に流入する可能性がある。

また、インターネットを介して個人輸入される医薬品について、偽造医薬品/品質不良医薬品の存在が報告されているが、慢性疾患治療薬についての調査はほとんど行われておらず、実態は不明である。

A-2. 目的

インターネットを経由して個人輸入したメトホルミンについてその品質および真正性を調査する。

B. 研究方法

B-1. 製品の購入

B-1-1. 購入サイトの選択

検索エンジン Google Japan を用い、キーワード検索により購入サイトを抽出した。まず、検索ワード「メトホルミン 個人輸入」を用いて日本語サイトを検索した。これらの検索式で抽出できたサイトのうち、銀行振り込みでの支払いが可能であった全サイトを購入対象サイトとした。

B-1-2. 購入対象製品

海外承認規格は普通錠 500mg、625mg、750mg、850mg、1000mg の4種類であり、また徐放錠 500mg、750mg および 1000mg の3種類である。

国内承認規格は普通錠 250mg、500mg の2種類であり、徐放錠は国内未承認である。

サイト検索の結果、ほとんどのサイトで普通錠 500mg 錠が販売されており、また国内承認規格のうち 500mg が最大であることから購入する規格は 500mg とし、品質不良品の存在が指摘されている徐放錠 500mg、750mg および 1000mg も購入した。

1 サイトあたりの購入数は 60 錠以上とした。また、同一サイトに包装形態（箱やボトル）の異なるものが販売されていた場合、その両方を購入した(Table1 と Table 2)。国内で販売されているメトホルミン塩酸塩錠 500mg 9製品(Table3)と東和薬品会社に製造されたメトホルミン塩酸塩 250mg 錠を国内卸売販売業者から購入した。

B-1-3. サンプルコードの定義

購入した製品を購入対象サイト、規格、包装、発送国、入手錠数で区別してサンプルコードを付し、同一サイトで購入した製品であり、同一郵便で届き、ロット番号と有効期限が同じものを1つの製品とみなした。

サンプルコード例：13_I-20_{II}-B4_{III}-CN_{IV}-8_V

I. Table1 と対応した購入したサイトの番号

II. 規格 (500, 500 mg ; 750, 750 mg ; 1000, 1000 mg)

III. 包装 (A1, PTP シートタイプ 1 ; A2, PTP シートタイプ 2 ; A3, PTP シート

タイプ 3 ; A4, PTP シートタイプ 4 ; A5, PTP シートタイプ 5 ; A6, PTP シートタイプ 6 ; A7, PTP シートタイプ 7 ; A8, PTP シートタイプ 8 ; A9, PTP シートタイプ 9 ; A10, PTP シートタイプ 10 ; A11, PTP シートタイプ 11 ; A12, PTP シートタイプ 12 ; B1, ボックスタイプ 1 ; B2, ボックスタイプ 2 ; B3, ボックスタイプ 3 ; B4, ボックスタイプ 4 ; B5, ボックスタイプ 5 ; B6, ボックスタイプ 6 ; C1, ボトルタイプ 1 ; C2, ボトルタイプ 2 ; C3, ボトルタイプ 3 ; C4, ボトルタイプ 4 ; C5, ボトルタイプ 5 ; C6, ボトルタイプ 6 ;)

IV. 発送国 (SG, シンガポール ; HK, 香港 ; USA, アメリカ ; IN, インド ; MY, マレーシア ; TW, 台湾 ; TH, タイ)

V. 入手錠数

B-1-4. 購入価格の比較

日本におけるメトホルミンの薬価と送料や輸入代行手数料を含まない個人輸入製品の価格を 1 錠あたり比較した。

B-2. 外観観察事項

入手した製品の外観観察では、不適切な記載や色、汚れ、傷といった異常がないかを視覚的に確認した。販売包装及び添付文書はスキャンデータとして、PTP シートは写真として保存した。投与剤については、分析試験で一次包装を開封した折に観察した。

B-3. 製造販売業者に対する真正性調査

それぞれの製造販売業者へ、2017 年 8 月 14 日にサンプルの外観写真と質問票を送付した。2017 年 8 月 21 日に「CIPLA LTD」から回答を得た。2017 年 10 月 24 日に東和薬品株式会社から回答を得た。2017 年 4 月 10 日に会社「Apotex Pty Ltd」から回答を得た。他の会社へ、2017 年 2 月の間に 1 度催促を行い、回答なし。

正規品として、メトグルコ錠 20mg 日本市販品を用いた。

B-4. 錠剤の定性・定量分析

HPLC 分析条件 :

- Mobile Phase : acetonitrile :pH 3.85 Buffer (1:9)
- Column : Shim-pack CLC-ODS (M) 5mm (4.6mm×25cm)
- Wavelength : 232nm (Metformin Hydrochloride Tablet) 218nm (Metformin Hydrochloride ER /SR Tablet)
- Flow rate : 0.9mL/min
- Run time : 20min
- Oven : 30°C
- Injection volume : 10mL

この条件下で、個人輸入メトホルミン錠について、主成分であるメトホルミンの定性と定量を行った。

1 製品につき 10 錠を測定し、表示量に対する有効成分の含量率 (%) を求めた。判定基準として、普通錠において 10 錠における有効成分の平均含量率が 95.0-105%に当てはまらないものを品質不良であるとした (USP ; 2014 版)。また、徐放錠において 10 錠における有効成分の平均含量率が 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 (USP ; 2014 版)。含量均一性試験において、10 錠から算出された判定値 (Acceptance Value: AV) が 15.0 より大きい場合さらに 20 錠試験を行い、最終判定を行った。各成分の標準試薬との保持時間の一致と UV スペクトルが一致することを確認することにより、含有成分の同定を行った。

B-5. 溶出試験

溶出試験は、USP に記載の試験法に従った。1 製品につき 6 錠を測定した。普通錠の判定は USP に準じ、1st stage では 6 錠の個々の溶出率が Q+5% (metformin, Q=70) 以上であれば適合とした。徐放錠(500mg)の判定も USP

に準じ、判定時間における溶出率が判定基準値内(1時間:20-40%、3時間:45-65%、10時間:80%以上)であるとき適合とした。また、徐放錠(750mg)と徐放錠(1000mg)の判定も USP に準じ、判定時間における溶出率判定基準値内(1時間:20-40%、2時間:35-55%、6時間:65-85%、10時間:85%以上)であるとき適合とした。1st stage で不適合となったものは 2nd stage, 3rd stage を引き続き行う予定である。

B-6. ラマン散乱分析

携帯型ラマン分光分析装置 Inspector500 (SciAps Inc., WY, USA) を用いて、以下の条件により、ラマンスペクトルを得た。

- ・波長：1030 nm
- ・パワー：30 mW
- ・露光時間：自動設定（最大 8.0 秒）
- ・測定回数：連続 5 回

日本市販品(東和薬品メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「トーワ」とサンプルコード 32-500-A7-SG-50 との異同識別を行った。後者の添付文書の製造販売元は「東和薬品株式会社」であった。ラマンスペクトルを目視で確認するとともに、一致率(マッチスコア)を求めた。また、日本で販売しているメトホルミン塩酸塩錠 500mg と個人輸入した 500mg 製剤全体のラマンスペクトルを目視で確認するとともに、主成分分析を行った。製品の製造販売元の違いによって、日本で販売している 9 社全てのメトホルミン塩酸塩錠 500mg と個人輸入した 500mg 製剤の製造販売元別の判定を試みた。一致率が 90%以上であれば類似していると言える。また、一致率が 90%以上ないと、類似しているとは言い難い。

B-7. 統計解析

有意水準を 5%または 1%として、Student's t-test を行った。解析には、SPSS 19.0.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) を使用した。

主成分分析は、携帯型ラマン散乱分析装置 Inspector500 制御ソフトに対応した

TheUnscrambler (CAMO Software, Oslo, Norway) を使用した。

C. 結果

C-1. 購入対象サイト

検索エンジン Google Japan において、検索ワード「メトホルミン 個人輸入」を用いて日本語サイトを検索した結果、32 サイトがヒットし、そのうち、メトホルミン錠を広告する全ての個人輸入代行サイト(24 サイト)から、19 製品 33 サンプルの 500 mg 錠 (Table 1)、5 製品 5 サンプルの 500 mg 徐放錠と 1 製品 1 サンプルの 750 mg 徐放錠および 1 製品 1 サンプルの 1000 mg 徐放錠 (Table 2) の計 26 製品 40 サンプルを入手した。そのうち、先発品は 3 製品 6 サンプルであり、後発品は 23 製品 34 サンプルであった (Table 4)。

なお、Table 5 に示す 18 サンプルについては、注文したが購入に至らなかった。その理由は、以下の通りである。

- ・在庫切れ (10 サンプル)
- ・確認メールなし (徐放錠 2 サンプル)
- ・そもそも販売サイトがあるが、購入した時、サイトを表示されなかった。(1 サンプル)
- ・クレジットカード払いのみ (2 サンプル)
- ・インド側の取扱い終了 (3 サンプル)

いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかった。

C-2. 購入価格

メトホルミン価格について、メトホルミン 500 mg 錠 1 錠あたりの薬価は、先発品で 16.7 円/錠、後発品で 9.6-9.9 円/錠であった。今回入手したメトホルミン 500 mg 錠の平均価格は、(33.5±18.2 円/錠)であった。また、その中で先発品の平均価格は、(38.7±13.4 円/錠)で、後発品の平均価格は、(32.4±18.8 円/錠)であった。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、高かった (Figure1)。

C-3. 外観観察

500 mg錠の製品の中でサンプルコード(32-500-A7-SG-50)は発送国がシンガポールであったが、製品のPTPシートと添付文書の表示言語は日本語であった(Figure.2-1)。また、添付文書の製造販売元は「東和薬品株式会社」であった(Figure.2-2)。製品には箱がなく、使用期限と製造番号は添付文書に外箱の当該部分のコピーと思われるものが貼付されていた。日本市販品(メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「トーワ」)(Figure.3-1)の添付文書(Figure.3-2)に、使用期限と製造番号の記載はない。

入手した500mg錠の製品の中でサンプルコード(12-500-B4-TH-100)の箱には500mgと書いてあり、添付文書には850mgと書いてあった(Figure 4)。C-6 成分含量測定から、本品は500mg錠と考えられた。

錠剤において、サンプル(40-SR-500-B4-SG-100)に青の汚れがあり、サンプル(16-500-B1-SG-100)に欠損があり、サンプル(28-500-B1-SG-100)に黄色の汚れがあった(Figure 5)。

C-4. 添付文書

添付文書の言語をTable 6に示した。全部40製品中、12製品に説明文書が同封されていた。記載された言語は、日本語が1製品、英語が9製品、中国語が1製品及びタイ語1製品であった。日本語以外の説明文書が同封されていた製品では、日本語の説明書は同封されていなかった。

C-5. 入手製品の真正性

今まで、それぞれの製造販売元の回答により入手した40サンプルのうち、7サンプルが真正品、33サンプルが真正性不明であることが明らかとなった(Table7)。

本真正性調査結果は、製品外観やロット番号、製造年月日、有効期限等から判断したものである。そのため、それらに問題が認められない製品に対する真正性の決定的な判断は、実際の包装、製品の徹底的な物理的および化学的分析を必要とするとのことであった。

C-6. 成分含量

入手した製品について、HPLCを用いて成分含量を測定した結果をTable8に示す。

含量試験は37サンプル(92.5%)が適合となり、3サンプル(7.5%)が不適合となった。不適合な普通錠サンプル(21-500-C2-HK-

1000)と普通錠サンプル(28-500-B1-SG-100)の含量はそれぞれ、 $88.38 \pm 8.71\%$ 、 $107.04 \pm 8.75\%$ であった。不適合な徐放錠サンプル(36-SR-1000-A9-IN-60)の含量は 116.71 ± 16.52 であった。普通錠において10錠における有効成分の平均含量率95.0

-105%に当てはまらないものを不適合であるとした。また、徐放錠において10錠における有効成分の平均含量率が90.0-

110.0%に当てはまらないものを不適合であるとした。

含量均一性試験は34サンプル(85%)が適合となり、5サンプル(12.5%)がinterim failとなり、1サンプル(2.5%)が不適合となった。

Interim failになったサンプル(8-500-B3-SG-100)、サンプル(21-500-C2-HK-1000)、サンプル(35-SR-500-A8-IN-60)、サンプル(38-SR-750-C5-US-100)、サンプル(40-SR-500-B4-SG-100)のAV値はそれぞれ、21.08、31.01、20.43、26.00、31.42であった。

不適合なサンプル(36-SR-1000-A9-IN-60)のAV値は54.85であった。CU<73.88またはCU>126.88が1錠でもあれば、1st stageで不適合(Permanent fail)である。

C-7. 溶出挙動

入手した製品の溶出率を測定した結果をTable9に示した。

溶出試験は38サンプル(95%)が適合となり、2サンプル(5%)がinterim failとなった。この2サンプルは徐放錠だった。500mgサンプル(40-SR-500-B4-SG-100)の3時間点の溶出率が $66.09 \pm 3.34\%$ であり1点において判定基準を上回っていた。ほかの1000mgサンプル(36-SR-1000-A9-IN-60)の6時間点の溶出率が93.5

±9.39%であり 1 点において判定基準を超えていた。

C-8. ラマン散乱分析

携帯型分光分析装置を用いたラマン散乱分析を行った結果、日本市販品(製造販売元東和薬品株式会社メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「トーワ」(Lot. B071))と添付文書の製造販売元が「東和薬品株式会社」であったサンプル(32-500-A7-SG-50)(Lot. B025)のスペクトルの一致率は98%であった(Figure 6)。一致率が90%以上なのでスペクトルは類似している。日本で販売している東和薬品株式会社以外の8社の中の5社5製品のメトホルミン塩酸塩錠 500 mg (ニプロ、DSEP、TCK、メトグルコ錠、JG)とサンプル(32-500-A7-SG-50)のスペクトルには差異が認められ、一致率も90%未満であった。また8社の中の3社3製品(TE、三和、日医工)のスペクトルとサンプル(32-500-A7-SG-50)の一致率は90%以上なのでスペクトルは差異が認められなかった(Figure 7)。東和薬品株式会社以外の個人輸入した500mgメトホルミン製剤の18製品32サンプルのスペクトルと500mg日本市販品(東和薬品株式会社)のスペクトルを比較したら、一致率90%以上のサンプルは6製品13サンプルで(Medic Pharma、Relonchem、MEDCHEMIE、Not described、Siam Pharmaceutical、Apotex)、一致率90%未満のサンプルは12製品19サンプルであった。このうち12製品の一致率は81~86%だったが、GPOの一致率は65%と低かった(Figure 8)。

ラマンスペクトルについて主成分分析を行ったところ、日本市販品 250mg と日本市販品 500mg 並びにサンプル(32-500-A7-SG-50)は中心近くに集まった(Figure 9)。サンプル(32-500-A7-SG-50)は日本市販品 500mg (東和薬品株式会社)と同一会社の製品であることが製造者によって確認されたが、主成分分析も矛盾しない結果であった。日本で販売している9社全てのメトホルミン塩酸塩錠 500mg 製品とサンプル(32-500-A7-SG-50)の主成分分

析の結果は、9製品は製造販売元の違いによって、9パターンに分かれていることが確認された。しかし、サンプル(32-500-A7-SG-50)と日医工のラマンスペクトル及び主成分分析は一致しており、携帯型ラマンでの識別は困難であった。10サンプルは信頼区間(ホテリング T2 楕円は95%の信頼区間を示す)に入り、同じ集団に属することが確認された(Figure 10)。

個人輸入した500mgメトホルミン製剤19製品33サンプルと500mg日本市販品(東和薬品株式会社)の主成分分析結果では、7製品11サンプルは第二象限に存在し、製造会社毎に分かれていた。東和薬品(株)製日本市販品も第二象限であり、同じ第二象限にある個人輸入4製品(Medic Pharma、Relonchem、Not described、Apotex)はラマンスペクトルの一致率も90%以上だった。Siam Pharmaceutical製品(一致率91%)は第二象限に近い第一象限に、Siam Pharmaceutical製(一致率91%)は第三象限にあった。第四象限にある16サンプルは互いに重複・近接していた。東和薬品製品とラマンスペクトルが類似していなかったものであった。これら18製品32サンプルは信頼区間に入り、同じ集団に属する。特に一致率が低かったGPO製品1サンプル(製造会社：GPO(製造国：タイ)が信頼区間の外のサンプルになった(Figure 11)。

D. 考察

D-1. サイトの現状

個人輸入代行サイト24サイト中4サイト(17%)で本邦未承認の製品(徐放錠)の名称、効能効果、性能等に関する記載が見られた。薬事法第68条において、承認前の医薬品等の広告の禁止が定められており、未承認薬の名称、製造方法、効能、効果又は性能に関する広告は禁止されている。

また、処方箋を提示することなく、国内未承認規格であっても入手できることが明らかとなった。我が国で未承認であることから日

本人の使用について評価されておらず、医薬品副作用被害救済制度の対象にもならない。これらの個人輸入で消費者が背負う保健衛生上のリスクは非常に大きく、一般消費者が安易に自己判断で医薬品個人輸入を行わないように認識を高めることが必要である。

D-2. 個人輸入された製品と流通

今回入手した製品の中には日本製品が1製品(32-500-A7-SG-50)あった。本来日本で製造された医薬品は、製造会社から卸業者を介して病院や薬局に配送され、消費者の手に届くこととなるが、今回日本製品が入手できたことから、本来の流通経路から外れた正規外の医薬品流通経路が輸入代行を経由して存在することが示唆された。

D-3. 外観観察

外観観察の結果、錠剤の割れ、汚れなどのあるサンプルが複数存在した。これらは品質試験に全て適合したが、製造工程におけるパッケージングなどの段階や製造技術に問題がある可能性が示唆され、消費者の健康に影響する可能性も否定できない。

D-4. 添付文書

医師や薬剤師の指導なく個人輸入代行業者を介して医薬品を入手した消費者が、医薬品を服用するにあたり製品の添付文書や説明書を参考にすることが考えられる。しかし、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いえる。

また、製品とは異なる規格の添付文書の同封もあった。医薬品の不適正使用は副作用等の健康被害につながるため、消費者の健康被害が危惧される。

D-5. 購入価格

個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の1錠あたりの価格は、日本の薬価よりも、日本の正規医療機関を通じて入手した場合と比べて、費用面でメリットがあるとは考えにくい。一方で、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。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ある。

D-6. 品質試験

含量試験及び含量均一性試験においては3サンプルが不適合になった及び5サンプルが1st stageにおいて不適合になったため、含量および均一性に問題がある可能性が示唆された。製品の有効成分含有量不足やばらつきがあったら、有効な血中濃度が得られないまま治療効果を得られないまま長期間服用を続けていると、血糖コントロールとなり、網膜症、腎症、神経障害、心疾患など合併症を引き起こすリスクが高まる危険がある。

溶出試験においては2サンプル(徐放錠)1st stageにおいて不適合になったため、溶出性に問題がある可能性が示唆された。この2サンプルは徐放錠だが、徐放システムが破綻して適切な徐放性が見られないと考えられた。効果が長く続くことができなくて、短い時間で薬の効果がでて、血液中の薬の濃度が急激に上昇し、副作用の危険性が増す場合がある。

D-7. ラマン散乱分析

日本市販品(東和薬品メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「トロー」)(Lot. B071)と添付文書の製造販売元が「東和薬品株式会社」であったサンプル(32-500-A7-SG-50)(Lot. B025)において、ラマンスペクトルに差異は認められなかった。また、真正性調査より、サンプル(32-500-A7-SG-50)は真正品と認められた。ラマン散乱分析による市販品との異同識別の可能性が示された。

日本で販売している東和薬品会社以外の8社の中の5社5製品のスペクトルとサンプル(32-500-A7-SG-50)の一致率は90%未満なのでスペクトルには差異が認められた。また、

東和薬品会社以外の個人輸入した 500mg メトホルミン製剤の 18 製品 32 サンプルのスペクトルと 500mg 日本市販品(東和薬品株式会社)のスペクトルを比較したら、一致率 90%未満のサンプルは 13 製品 19 サンプルであった。コーティングに使われている成分は異なると考えられる。

日本で販売している東和薬品会社以外の 8 社の中の 3 社 3 製品のスペクトルとサンプル (32-500-A7-SG-50) の一致率は 90%以上なのでスペクトルは差異が認められなかった。東和薬品会社以外の個人輸入した 500mg メトホルミン製剤の 18 製品 32 サンプルのスペクトルと 500mg 日本市販品 (東和薬品株式会社) のスペクトルを比較したら、一致率 90%以上のサンプルは 5 製品 13 サンプルであった。コーティングに使われている成分は似ていると考えられる。

主成分分析において、異なる規格 250mg の日本市販品 (東和薬品株式会社) もサンプル (32-500-A7-SG-50) と同じ分類であった。9 社の日本市販品と個人輸入した 500mg サンプル (32-500-A7-SG-50) の主成分分析結果について、500mg 日本市販品 (東和薬品株式会社) とサンプル (32-500-A7-SG-50) は同じ製造会社だが、同一象限内で乖離が認められた。この二サンプルと異なる製造会社の製品が影響を与えると考えられた。また、ロット番号が異なるので、製造工程と添加料も少し異なると考えられた。日本の製造会社 9 社から正規品を入手したところ、製造会社毎に分類されたことから、ラマン散乱分析により、模造品を検出できる可能性ならびに製造ライン別に分類できる可能性が示された。また、個人輸入した 500mg メトホルミン製剤と 500mg 日本市販品 (東和薬品株式会社) 計 19 製品の主成分分析結果では、日本市販品 (東和薬品株式会社) との一致率によってきれいに 3 つのグループに分かれている。I グループは東和薬品(株)製日本市販品を含む第 2 象限(一部、第 1 象限) の 7 製品 14 サンプルで、II グループは第 4 象限の互いに重複・近接していた 9

製品 16 サンプルで、III グループは 1 製品 1 サンプル製造会社 : GPO (製造国 : タイ) であった。GPO 製品 1 サンプルが信頼区間に入っていなかった。アウトライヤーの原因はノイズや影響の強いサンプルなどであり、楕円の外のサンプルを調べることで潜在的なアウトライヤーを特定できる。これらの情報は真贋判定にも有用と考えられる。

携帯ラマン散乱分析で、真正品と比較することにより、被検薬の真偽を判定することが可能であるが、錠剤の表面構造が類似している製剤はフォールスネガティブと判定する可能性がある。また、判定精度についてはさらに、データ集積する必要がある。

以上より、ラマン散乱分析は、迅速かつ簡易な偽造品医薬品鑑別手法として有用であることが示された。

E. 結論

インターネットを介した個人輸入によって、未承認規格 (徐放錠) が国内に流入することが明らかとなった。個人輸入により日本に流入しているメトホルミン製品は外観には問題はあつた。製品の品質に問題は存在するかどうか見極めるまでには、引き続きの試験が必要であつた。偽造医薬品鑑別において、ラマン散乱分析の有用性が示されたが、輸入者自身がすべての偽造医薬品を検出することは困難である。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、個人輸入に関して消費者が正しい情報を得られるよう、さらに情報提供し、注意喚起をする必要がある。

また、消費者が利便性等を優先し個人輸入したとしても、不利益を被ることのないように、違法な個人輸入代行業者や発送業者の監視・閉鎖が進むよう情報提供などの協力をしていかなければならない。

F. 今後の計画

入手したサンプルについて、製造販売業者に対する発送国と発送業者の実態調査を行うとともに、高速液体クロマトグラフィ分析法を用いて、品質試験 2nd stage を引き続き行う。

また、個人輸入したメトホルミン製剤で品質不良品が検出された場合には、その原因追究を行う。

さらに、近赤外分光分析 (NIR) 等の非破壊分析法を用いて、品質不良品と品質評価で問題のなかった製品との異同識別を試みる。

G. 謝辞

本研究にご協力していただいた樋口商会並びに真正性調査にご協力いただいた Apotex Pty Ltd、CIPLA TLD、東和薬品株式会社の皆様に心から感謝の気持ちと御礼を申し上げたく、謝辞にかえさせていただきます。

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

J. 参考文献

1. AYANO KOSUGI, YUMI SANAMI, ANDREA OROZCO, NAOKO YOSHIDA, HIROHITO TSUBI, KAZUKO KIMURA, ASSESSMENT OF THE QUALITY OF GLIBENCLAMIDE AND METFORMIN TABLETS IN THE PHILIPPINE AND CAMBODIA, 国際保健医療.30(3):208,2015