

博士論文

Near infrared を用いた品質不良の原因究明ならびに
品質不良医薬品の傾向探索

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

薬学専攻

国際保健薬学研究室

学籍番号 1728052001

氏名 作田 未来

主任指導教員 坪井 宏仁

目次

序論.....	1
第1章 2014年ミャンマーにおける医薬品のサンプリングならびに、品質実態調査..	4
1. 背景.....	5
2. 方法.....	6
2-1. サンプリングエリア.....	6
2-2. サンプリング方法.....	6
2-3. 外観観察.....	7
2-4. 真正性調査.....	7
2-5. 品質試験.....	7
2-6. 統計分析.....	8
3. 結果.....	8
3-1. サンプリング.....	8
3-2. 外観観察.....	8
3-2-1. 店舗の観察.....	8
3-2-2. サンプルの観察.....	9
3-3. 真正性調査.....	9
3-4. 品質試験.....	9
3-5. 品質試験の結果に影響を与える要因の分析.....	10
4. 考察.....	10
4-1. 外観観察.....	11
4-2. 真正性.....	11
4-3. 品質試験.....	12
4-4. 価格と価値.....	12
4-5. 本研究の限界.....	13
5. 結論.....	13
第2章 カンボジアに流通する偽造医薬品と品質不良医薬品を検出する方法の検討.	19
1. 背景.....	20
2. 方法.....	20
2-1. 対象検体.....	21
2-2. 偽造医薬品を検出する方法の検討.....	21
2-3. 品質不良医薬品を検出する方法の検討.....	22

2-3-1. 含量試験、含量均一性試験、溶出試験の内、何れか1つでも 不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合	22
2-3-2. 含量試験に不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合.....	22
2-3-3. 判定基準に最小含有率を導入した方法を検討し、これに不適合となった 検体を品質不良医薬品とみなした場合	22
2-4. 調査方法	23
3. 結果.....	23
3-1. 偽造医薬品を検出する方法の検討.....	24
3-2. 品質不良医薬品を検出する方法の検討.....	25
3-2-1. 含量試験、含量均一性試験、溶出試験の内、何れか1つでも 不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合	25
3-2-2. 含量試験に不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合.....	26
3-2-3. 判定基準に最小含有率を導入した方法を検討し、これに不適合となった 検体を品質不良医薬品とみなした場合	27
4. 考察.....	28
4-1. 偽造医薬品を検出する方法の検討.....	28
4-1-1. 偽造医薬品の定義	28
4-1-2. 偽造医薬品検出率の調査結果	29
4-2. 品質不良医薬品を検出する方法の検討.....	30
4-2-1. 最小含有率を導入した判定基準の検討	30
4-2-2. 品質不良医薬品出現率の調査	30
4-2-3. 品質不良医薬品率が高かった製薬会社の調査	31
4-3. 未検討項目.....	32
4-3-1. 有効成分	32
4-3-2. 価格	32
4-4. 綴り間違いが見つかった検体.....	33
4-5. 本研究の限界.....	33
5. 結論.....	33
第3章 NIRによるケミカルイメージングを用いた、ロキシスロマイシン錠の溶出不良 の原因追及.....	53
1. 背景.....	54
2. 方法.....	56
2-1. 対象サンプル、薬品、機材.....	56
2-2. サンプル調製.....	56
2-3. NIR-CI	56

2-4. ラマンケミカルイメージング	57
2-5. Mg-St 含有量測定、硬度測定	57
2-6. 統計分析	58
3. 結果.....	58
3-1. 錠剤内の凝集物の観察.....	58
3-2. 凝集物の調査.....	59
3-3. Mg-St 含有率と硬度	59
4. 考察.....	60
4-1. 均一性と凝集.....	60
4-2. 凝集物の解明.....	60
4-3. 凝集と溶出、崩壊の関係.....	61
4-4. 凝集と硬度、Mg-St	61
4-5. その他の可能性.....	62
4-6. 指導と報告の重要性.....	62
4-7. 本研究の限界.....	63
5. 結論.....	63

第 4 章 カンボジアでサンプリングしたロキシスロマイシン錠の溶出不良の原因究明

1. 背景.....	78
2. 方法.....	78
2-1. 対象サンプル.....	78
2-2. 崩壊性が溶出性に及ぼす影響の検討.....	79
2-3. 溶出試験液中の塩が溶出性に及ぼす影響の検討.....	79
2-4. フィルムコーティングが溶出性に及ぼす影響の検討.....	79
2-5. 統計分析	79
3. 結果.....	79
3-1. 崩壊性が溶出性に及ぼす影響.....	79
3-2. 溶出試験液中の塩が溶出性に及ぼす影響.....	80
3-3. フィルムコーティングが溶出性に及ぼす影響.....	80
4. 考察.....	80
4-1. 崩壊性が溶出性に及ぼす影響.....	80
4-2. 溶出試験液中の塩が溶出性に及ぼす影響.....	80
4-3. フィルムコーティングが溶出性に及ぼす影響.....	81
4-4. 本研究の限界.....	81
5. 結論.....	81

総括.....	92
謝辞.....	96
引用文献.....	97
Annex	

序論

現在、世界中で、特に多くの低中所得国(LMIC)において偽造医薬品や品質不良医薬品の存在が報告されており、保健衛生上の問題となっている。品質不良医薬品は、認可された医薬品であり、品質基準・規格を満たさない医薬品で規格基準外の医薬品ともいわれる。偽造医薬品とは、故意にまたは詐欺の目的をもって内容や出所・起源に関して偽表示された医薬品と定義されている(World Health Organization; WHO, 2018)。このような偽造医薬品や品質不良医薬品による、深刻な健康被害の事例が報告され続けている。上記の事柄の背景として、薬事制度の脆弱さや、医薬品の需要超過、財源、人材の不足による偽造医薬品、品質不良医薬品の蔓延が挙げられる。WHO は、LMIC に流通する医薬品の 10～30%は偽造医薬品または品質不良医薬品であると推測している(WHO 2018)。また、現在、全世界で抗菌剤に抵抗を示す耐性菌の出現が多く報告されており、耐性菌によって、感染症の治療期間の長期化、死亡のリスクの増加などが引き起こされると提言されている(WHO, 2016)。偽造医薬品としては抗菌薬、泌尿器系疾患薬などが多く報告されている。さらに近年では、点滴静注剤 bevacizumab の偽造医薬品や(2012, FDA)、黄熱ワクチンの偽造医薬品(WHO, 2016)、carmustine のバイアル製剤の偽造医薬品(FDA, 2016)などの注射剤の偽造医薬品が出現していることが明らかになっている。品質不良医薬品、偽造医薬品の撲滅はグローバルな優先課題であり、持続可能な開発目標 8.3(健康と福祉)の目標であるユニバーサル・ヘルス・カバレッジ(UHC)達成もこの問題の解決なくしては不可能である。「国際保健のための G7 伊勢志摩ビジョン」においても不正取引や偽造医薬品問題への認識を求めている。また、日本では、2017 年に C 型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽造医薬品事案が正規医薬品流通網で発生しており、偽造医薬品が日本でも製造され、流通することが明らかとなり、諸外国のことと考えるわけにはいかなくなっている。また、インターネットの普及により、日本と世界、しいては私たちと LMIC や偽造医薬品との距離が近くなっている。LMIC での医薬品の品質不良や偽造はもはや対岸の話ではなく、私たちのすぐ近くに存在する問題となっている。

偽造医薬品および品質不良医薬品の蔓延による健康被害が懸念されている LMIC において、社会主義国家であったミャンマーにおけるサンプリングの報告は非常に少なかった。他国と干渉を避けている場所は偽造医薬品の温床となる可能性がある。

品質不良医薬品の検出として LMIC では一般的に薄層クロマトグラフィーと呈色で確認する試験を行い、これらの品質試験で医薬品有効成分(API)の含有量を確認できたとしても、一般的に溶出試験は行われていなかった。GPHF-Minilab は、たびたび LMIC

で利用される機器であり、崩壊試験を行うことはできるが、溶出試験は行えない。もちろん含量試験や溶出試験等の品質試験を行うのが良いのだが、設備面や金額、技術、労力などの面から LMIC では、行われることは少ない。そのため、簡便かつ非破壊で行える検出法が求められている。そこで、医薬品の包装、特性といった外観から読み取れる情報で偽造医薬品や品質不良医薬品の検出が出来ないかと考え、外観から得られる情報と偽造医薬品や品質不良医薬品との関連について検討した。

偽造医薬品や品質不良医薬品による患者への健康面、金額面の影響は計り知れないほど大きい。また、そんな偽造医薬品や品質不良医薬品を見つけ出すのにも多額の費用と時間、労力が必要となる。これまでに当研究室が 2006 年度から 2014 年度までに行ったカンボジアにおける偽造医薬品の流通実態調査では偽造医薬品と疑われる医薬品や品質不良医薬品が検出されている。2007 年度から 2014 年度の調査において調査対象医薬品を製品の包装から得られる情報を基に選択してきた。この選択基準は当研究室で考案されたもので、当研究室では「Priority」と呼んでいる。これは偽造医薬品や品質不良医薬品を検出することを目的とした基準で、この基準に準じて調査対象とする医薬品の優先順位を決定し、優先度が高い医薬品を購入してきた。この基準は薬局・薬店で医薬品を購入する際に優先順位を医薬品毎に 5 段階で割り付けるもので、主に医薬品の包装形態と容器の開封状況によって決定された。しかし、この基準の妥当性は検証されていない。偽造医薬品や品質不良医薬品を発見するために偽造医薬品や品質不良医薬品に関連性の強い項目を検出し、「Priority」の信頼性を強くしなければならない。

LMIC では自国の薬局方がなく、溶出試験がほとんどされていないところもあり、我々のこれまでの調査・研究において、品質不良医薬品のうち、含量過不足や含量不均一に比べ、溶出不良が多いことが示されている(Khan et al., 2011a; Yoshida et al., 2014; Islam et al., 2017)。溶出しない錠剤やカプセル剤等を患者が服用しても、極端な場合、薬効を全く発揮せずに体外へ排出してしまう可能性がある。製薬会社が医薬品に有効成分を適正量含ませているにも関わらず、溶出不良のため期待される薬効が得られないのは、LMIC における技術力の低さが際立っている点の一つである。この点から溶出不良の解明が必要不可欠であると考えられた。

ケミカルイメージングは、多くの技術で使用されている概念であり、サンプル平面上の各ピクセルの化学情報を順次測定し、それを位置情報と組み合わせて画像を形成するものである。医薬品の錠剤の表面をケミカルイメージングで画像化すると、含まれている成分の分布が視覚化される。これにより、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などの分析技術では測定できない、錠剤中の有効成分と添加剤の分布と混合の均一性に関する

る情報を手に入れられる。現在、赤外線、近赤外線(NIR)、テラヘルツ、ラマン分光法などのさまざまな分光技術を使用した顕微分光ケミカルイメージングが主流だが、得られる情報は使用する方法によって異なる。ケミカルイメージングは、医薬品の内部の固体成分の分布を明確に把握できるため、製造工程を理解するための最良のツールの1つと見なされている。品質不良医薬品の溶出不良の原因解明のために NIR によるケミカルイメージングを行い、錠剤内部の成分や添加剤の分布・偏りを観察し、製造工程や製品の問題点を検出すべきだと考えられた。

本研究では品質不良医薬品ならびに偽造医薬品による健康被害を防ぐために、その原因追究ならびに現地流通医薬品の品質向上を目的とし、ミャンマーでの実態調査ならびに近赤外光による画像イメージングを用いた品質不良医薬品ならびに偽造医薬品の検出の可能性を追究した。

第1章では、ミャンマーにおける医薬品の実態調査について記述する。第2章では、当研究室の2006年から2014年のカンボジアにおけるサンプリング結果を用いて、外観や品質試験結果といった項目からの品質不良医薬品ならびに偽造医薬品のスクリーニング法について記述する。第3章では、2014年カンボジアでサンプリングした Roxithromycin(RXM)の溶出不良に対し、NIR ケミカルイメージングによる溶出不良の原因追及について記述する。第4章では、溶出不良原因追究のためのもう一つのアプローチとして、第3章と同じ RXM について、崩壊性、コーティング、溶出への塩の影響について記述する。

第1章

2014年ミャンマーにおける医薬品のサンプリングならびに、品質実態調査

概要

【背景】

品質不良医薬品および偽造医薬品が今、保健衛生上の問題となっている。1999年にWHOによってミャンマーでの偽造医薬品および品質不良医薬品の存在が報告され、それ以降の偽造医薬品および品質不良医薬品の流通実態ならびに蔓延状況は不明であった。

【方法】

2015年にカンデサルタン錠、メトホルミン錠、ピオグリタゾン錠、シプロフロキサシン注射剤、レボフロキサシン注射剤を対象に、ミャンマー国内マンダレー地域の病院、薬局、卸業者で医薬品のサンプリングを行った。その後外観観察、真正性調査、品質試験を行い、価格や店舗形態と品質不良医薬品ならびに偽造医薬品との関係性について分析した。

【結果・考察】

真正性調査では偽造医薬品は見つからなかったが、これは製薬会社や製造国からの返答が少なかったことも要因の一つである。未登録薬及び不正商標表示を申立てた医薬品があった。品質試験では、インド産のいくつかのメトホルミン錠とピオグリタゾン錠が溶出試験で不適合となった。今回のサンプリングでは規則不遵守の医薬品や、品質不良医薬品が検出された。

【結論】

市場に販売されている医薬品の継続的な調査、監視が必要であり、全ての医薬品の製薬会社、流通業者ならびに販売元の病院・薬局に対し保管環境や溶出不良の改善の必要性等を指導し、状況を改善する必要がある。

1. 背景

品質不良医薬品および偽造医薬品(Substandard medicines and Falsified medicines, 以下 SFM)は保健衛生上の問題となっており、死亡率と罹患率の増加、および新たな薬剤耐性を引き起こす要因の一つである(WHO,2017)。当研究室の先行研究では、特にカンボジアの薬局や卸売業者で、SFM に焦点を当てて調査した。SFM は、不衛生・過酷な保管条件、製薬会社における適正製造基準(GMP)の順守不良、さらに医薬品の違法な製造、流通が原因となっていた。例として、有効成分含量が著しく低いアモキシシリンとクラブラン酸の錠剤、溶出が速すぎるメトホルミン徐放性錠剤が見つかった(Khan et al, 2013; Kimura et al., 2013; Yoshida et al., 2019)。さらに、一部のセフィキシム錠は外箱にスペルミスが存在していた(Yoshida et al., 2019)。ミャンマーはカンボジアと共に東南アジアに位置するが、2011 年に政治改革が行われるまで研究活動は制限されていた。例外的に WHO が 1999 年に行った調査では、ミャンマーの医薬品の 15%が SFM であると報告した(Wondemagegnehu et al., 1999)。2001 年と 2008 年のミャンマーに関する散発的な報告以外ミャンマーでの医薬品の品質についての研究報告はほとんどなかった(Newton et al., 2001; Newton et al., 2008)。そのため、2014 年にミャンマーで調査を開始し(Islam et al., 2018)、2015 年に今回の調査を実施した。発展途上国では長期疾患の患者数が増加しているため(Global Report on Diabetes)、抗菌薬だけでなく、慢性疾患や生活習慣病に対する薬の調査も重要と考えた。

前回の調査(Islam et a., 2018)では、ヤンゴンの薬店は直射日光から薬を保護するための日よけを備えており、39.2%の店舗で空調設備を備えていた。空調設備のある場所とならない場所の平均気温と湿度は、それぞれ $30.8\pm 2.16^{\circ}\text{C}$ / $28.6\pm 2.64^{\circ}\text{C}$ と $69.3\pm 8.70\%$ / $67.9\pm 12.37\%$ だった。店内でバイクの駐輪、犬、猫が見られることもあった。

今回の調査の対象としてグラム陽性菌とグラム陰性菌の両方に対して有効な広域スペクトルをもつニューキノロン系抗生物質であるシプロフロキサシン注射剤とレボフロキサシン注射剤を選択したのは、ミャンマーの食品医薬品局(MFDA)が、以前に汚染された抗生物質の注射剤の発見を伝えてきたからである。主に高血圧の治療に使用されるアンジオテンシン受容体遮断薬であるカンデサルタンや 2 型糖尿病の治療に使用される薬剤であるメトホルミンとピオグリタゾンも、慢性疾患や生活習慣病に対する薬剤として選択した。また、カンデサルタンは先発医薬品が日本で開発されたため、その真正性の調査の目的もあった。さらに、以前の当研究室の研究で、カンボジアのメトホルミン徐放錠において徐放せずに溶出する錠剤が存在していたのも選択した理由の 1 つである。上記の医薬品は、ミャンマーの Essential medicines list に掲載されている(WHO

Essential Medicines Selection Myanmar)。この研究は、ミャンマーでの SFM の蔓延の調査を目的としており、医薬品の製造工程だけではなく、流通や保管状況が医薬品の品質に及ぼす影響を解明するために重要である。

2. 方法

本研究のサンプリング方法はガイドラインに沿って行った(Newton et al., 2009)。

2-1. サンプリングエリア

サンプリングは、人口 120 万人近くのヤンゴンに次ぐ、ミャンマーで 2 番目に人口の多い都市であるマンダレーで行った。ミャンマー北部と中央部の主要な交易と輸送路の中心地となっている。2014 年に当研究室がヤンゴンで調査を行ったのち、この都市を選択した(Islam et al., 2018)。サンプリングの地域は、マンダレー県の Chan-Aye-Thar-San、Pyi-Gyi-Tagon、Aung-Myay-Thar-San、Mahar-Aung-Myay の 4 つの地域ならびにマンダレー地域の Pyin-Oo-Lwin 地区の Pyin-Oo-Lwin と Mite-Htee-Lar 地区の Mite-Htee-Lar の私立病院、診療所内の薬局、病院外の市中薬局、卸売業者だった。サンプリングは 2015 年 9 月 30 日から 10 月 6 日まで行った。サンプリングの地域は、その地域の病院が処方箋なしで薬を調剤することが多いという、MFDA からの情報に従って選択した。

2-2. サンプリング方法

対象としたのは、カンデサルタン 8 mg 錠(CA)、シプロフロキサシン 200 mg / 100 ml 輸液ボトル(CPFX)、レボフロキサシン 500 mg / 100 ml 輸液ボトル(LVFX)、メトホルミン 500 mg 錠(MFIR)および徐放錠(MFER)、ピオグリタゾン 15mg 錠(PG)および 30mg 錠である。対象店舗として、地域の病院や卸売業者、地域の薬局、診療所内の薬局、地域の薬局を持つ卸売業者があり、病院や卸売業者に通じる通りに沿って訪問した。

各対象医薬品の製品は、各店舗で価格順に並べた後、乱数表を用いて、購入するサンプルを決定した。各薬についてできるだけ多くの製品を各店舗で購入したが、各薬については 1 店舗につき最大 3 つの製品しか購入しなかった。同じ店舗で収集された同じ製造番号で同じ製品の各サンプルに、同一のサンプルコードを割り当てた。

サンプリングは 2 チームで行い、各チームは、現地の担当者が 2 人、および日本から 1 人または 2 人の研究者で構成されていた。製品名、規格、剤形、製薬会社、卸売業者、製造日、有効期限などの情報を、各サンプルの購入直後にサンプリングフォームに記入した。サンプルをチャック付きビニール袋に密封し、収集直後にサンプルコードのラベ

ルを貼った。移動中の車両と持ち帰った後の保管室は空調設備により温度管理され、遮光保存していた。原則として、錠剤は 100 錠単位、注射剤は 10 本単位で集めた。

2-3. 外観観察

店舗内の湿度や温度といった医薬品の保管環境ならびに衛生環境を現地で観察した。サンプルの状態については、米国薬局方(USP)と協力して国際看護師協会が作成し、米国薬局方の軍事および緊急薬剤師セクションが修正した「Tool for Visual Inspection of Medicines」を使用して観察した(FIP Tool for Visual Inspection of Medicines)。虫や異物の混入、添付文書や外箱が判読できるか、シートに穴が開いていないかなどを観察した。

2-4. 真正性調査

真正性の調査は、WHO の方法(Wondemagegnehu et al., 1999)を基に行った。製品のラベルに記載されている製薬会社に研究者が直接、製品の真正性について尋ねる出所起源調査と、製造国の医薬品規制当局(MRA)に製品と製薬会社の正当性について尋ねる合法性調査の 2 種行った。サンプルの写真と、真正性についての質問事項をすべての製薬会社と MRA に送信し、必要に応じて、いくつかのサンプルを送付した。2016 年 2 月に各医薬品の各製薬会社に電子メールで送信し、ミャンマーの登録番号は MFDA によって確認された。

2-5. 品質試験

錠剤については、同定試験、含量試験、含量均一性試験、および溶出試験を実施し、注射剤については、含量試験、エンドトキシン試験、および無菌試験、pH、浸透圧の試験を実施した。医薬品の包装に引用されている、米国薬局方(USP)、英国薬局方(BP)、または日本薬局方(JP)に記されている方法で行い、その品質も薬局方の基準に従って評価した(The United States Pharmacopeial Convention, 2014; British Pharmacopeia Commission, 2015; Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan, 2016; Samanidou et al., 2003)。研究室で行った無菌試験の結果は、日本食品研究所に委託し確認した。一部のサンプルでは、品質試験をすべて行うための十分なサンプルが入手できなかったため、最終的な判断が保留された。

重大な品質不良は、溶出試験においては Q 値の 50%未満の溶出率、含量均一性試験の許容値が 30 を超える、または含量試験において有効成分の含有量が 50%未満であることと定義した。

2-6. 統計分析

統計分析は、IBM SPSS Statistics 25(IBM Japan、東京、日本)で、t検定、ウィルコクソン順位和検定、およびフィッシャーの直接確率検定を使用した。統計的有意性の基準は5%に設定し、データは平均±標準偏差(SD)として表した。

3. 結果

3-1. サンプルング

マンダレーの6つの地域にある22の私立病院、7つの診療所内薬局、46の地域薬局、12の地域薬局の卸売業者、5つの卸売業者からなる91の薬局から、合計219のサンプルを購入した(表1)。訪問したすべての病院と薬局がサンプルングに参加した。サンプルングの結果をTable 1-1にまとめた。計13か国、49の製薬会社が製造した219のサンプルを収集した。その中で、3つのCA、2つのLVFX、1つのPG、および1つのMFIRは先発医薬品であり、その他はジェネリック医薬品だった。サンプル数は、CAで3社の製薬会社の計10サンプル、CPFEXで7社45サンプル、LVFXで8社42サンプル、MFで28社62サンプル、PGで7社60サンプルだった。MFのうち、49サンプルがMFIR、13サンプルがMFERだった。219サンプルのうち2サンプルはミャンマーの1製薬会社が製造し、残りの217サンプルは12か国の48の製薬会社から輸入された。219サンプルのうち、166サンプル(75.8%)がインドから輸入され、17サンプル(7.8%)がタイから輸入された(Figure 1-1)。

3-2. 外観観察

3-2-1. 店舗の観察

一部の薬局では、店内にバイク、犬、鳥がおり、薬を直接床に置いていた。また、薬と一緒に冷蔵庫に飲み物や食べ物を入れていたところもあった。

直射日光から薬を保護するための日よけが全ての店には設置されていたが、空調設備の設置は91店舗中32店舗(35.2%)にとどまっていた。実際には29店舗が空調を行い、3店舗は設置してあるものの、稼働していなかった(平均気温 $29.7 \pm 1.8^\circ\text{C}$ 、平均湿度 $65.4 \pm 11.1\%$)。59店舗は空調がなかった(平均気温 $30.1 \pm 2.3^\circ\text{C}$ 、平均湿度 $70.9 \pm 9.9\%$)。湿度に有意差はあったものの、空調のある店舗とない店舗の平均気温に有意差はなかった(t検定、 $p < 0.05$)。

外箱や医薬品のラベルに記載された保管情報では、CA、CPFEX、LVFX、MF、および

PG は、光と湿気から保護し、乾燥した場所で 25°C 未満または 30°C 未満で保管する必要があると指示されているが、219 サンプル中 98 サンプル(44.7%)が温度を守って保管されていた。

3-2-2. サンプルの観察

1 つの CPFX の外箱の中に、昆虫の死骸が混入していた(Figure 1-2)。PG に関しては、他の PG のシートが別のサンプル箱の中に混入されていた。6 つのサンプルで外箱がなかった。さらに 3 つのサンプルで外箱がボロボロになっており、箱の表面が粘着性であるために箱からの情報を読み取ることができなかった(Figure 1-3)。2 つの CPFX と 1 つの PG には、ミャンマーでの登録番号がなかった。1 つの CPFX には、ロシア語で書かれたラベルが付いていた。しかし、異常な形や色の錠剤や注射剤は観察されなかった。

3-3. 真正性調査

2 つの先発医薬品の製薬会社(武田薬品工業株式会社と Merck(Private)Limited)を含む 6 つの製薬会社が、7 つの製品、19 のサンプルの真正性について回答した。18 のサンプルは真正品であることが確認されたが、1 つの MF サンプルの真正性が確認できなかった。この MF の製薬会社によると、最後にミャンマーへ輸出したのは 2012 年であり、B-068 に印刷された製造日である 2014 年 2 月にはミャンマーへの輸出は行っていないとのことで、不正商標表示 (misbranded) と主張した(Figure 1-4)。残り 200 サンプルについての回答はなかった。ほとんどの製薬会社が連絡先のメールアドレスを教えてくれたが、ほとんどの場合、再送信しても返信がなかった。

2016 年 2 月に製造国の 13 の MRA に電子メールで連絡をとり、中国、ドイツ、アイルランド、ミャンマー、シンガポールの MRA は、6 つの製薬会社と 16 の製品すべてが合法であると回答した。他の 8 つの製造国からは返答がなかった。

MFDA によるミャンマーでの医薬品登録については、CA、LVFX、MF のすべてのサンプルが登録されていた(100%)が、2 つの CPFX で登録番号が見つからず、1 つの PG が登録されていなかった(Table 1-2)。未登録だったサンプルは、私立病院または地域の薬局を併設した卸売業者で購入したものだった。

3-4. 品質試験

219 のサンプルのうち、218 のサンプルの品質試験を行った(Table 1-3)。含量試験に

ついて、218 のサンプルのうち、27 が薬局方の基準に不適合となった。含量均一性試験については、試験を行った 132 のサンプルのうち、128 サンプルは適合し、残りの 4 つはサンプル数不足のため結果が保留となっているが、薬局方の基準から大きく外れていないので、重大な品質不良ではなかった。溶出試験を行った 132 サンプルのうち、10 サンプルがサンプル数不足のため結果が保留中で、9 サンプルが基準不適合となり、そのうち PG の溶出率が特に低く、Q 値の 50%未満の溶出率を示す錠剤を含むサンプルが 1 つ存在した。また、PG において基準不適合となった 8 つのサンプルは同じ製薬会社のものであった。MF では、49 個中 1 個(2.0%)の MFIR サンプルが基準不適合となった。ミャンマーで作られたすべてのサンプルは品質試験の基準を満たし、すべての品質試験で基準不適合となったサンプルは、パキスタンで 1 サンプル、インドで 34 サンプル((166 のうち 34 個、20.5%))であった。

すべての注射剤のサンプルは、無菌試験およびエンドトキシン試験に適合し、LVFX の合計 42 のサンプルが、不溶性物質、pH、および浸透圧の試験に適合した。

3-5. 品質試験の結果に影響を与える要因の分析

品質管理を正しく行っていると思われた卸売業者から購入したサンプルでも一部のサンプルで品質試験に不適合となるサンプル存在していたが、品質試験の結果はサンプルリングの店舗形態とは相関性がなかった(Table 1-4 : フィッシャーの直接確率検定、 $p = 0.66$)。価格と品質の関係を Table 1-5 に示した。MFER と PG(15 mg)の合格と不合格の平均価格には有意差があった。品質試験に適合した PG(15 mg)は、不適合となったサンプルよりも価格が高くなる傾向があった($n = 59$ 、ウィルコクソン順位和検定、 $p < 0.05$)。ただし、品質試験に不適合となった MFER は、適合したサンプルのほぼ 2 倍の価格になる傾向があった($n = 8$ 、ウィルコクソン順位和検定、 $p < 0.05$)。試験の適合不適合の CA、CPFX、MFIR、または LVFX の平均価格に有意差はなかった(Table 1-5)。

購入した店舗形態での空調の使用に関して、試験適合薬と不適合薬の間に有意差はなかった。また、購入場所の温度と医薬品の品質との間にも関連性はなかった。

4. 考察

ミャンマーのマンドレーで、SFM の調査を行ったが、全サンプルのうち半数以上で製品の外箱にかかれた保管に適切な温度以下で保管されておらず、品質不良医薬品やミャンマー国内未登録の医薬品がいくつか見つかった。医薬品の密輸や溶出試験の不適合につながるような環境がまだ存在していると示唆された。品質試験に不適合となったサ

サンプルが多かった PG の製薬会社は、製薬会社としての認可基準を満たしていなかった。

4-1. 外観観察

マンダレーの気候条件(平均 27.0°C)は(Japan Meteorological Agency)、25°C未滿に温度を保つべき医薬品の保管には適していないが、温度を 30°C未滿に保つべき多くの医薬品の保管に適している。空調設備を使用することで、適切な温度に保つことができるが、219 サンプルのうち 98 サンプル(44.7%)のみで、必要な温度以下で保管されていた。空調設備のある店とない店での温度差や品質差はほとんどなかった。今回の調査を行った期間は 1 年のうち比較的気温の低い時期であったため、より気温の高い時期に調査を行っていた場合では、保管温度がより高くなっていた可能性があった。そのため、すべての店舗に空調設備が必要だと考えられた。

店舗内にバイクが駐輪されている、犬や猫がいる場所もあった。さらに、医薬品の外箱の中に虫の死骸が見つかったり、外箱のラベルが読めなかったりするサンプルもあるような、不衛生な環境を観察された。水害または雨への暴露が原因である可能性があり、保管環境の改善が必要であることが示唆された。

薬局での医薬品の管理状況は 1999 年に比べて大幅に改善されており、ラベルのない医薬品、再包装されたポリエチレン袋に入れた医薬品は販売されていなかった。ただし、添付文書のないサンプルがあったので、適切に管理する必要がある。

4-2. 真正性

マンダレーでは 3 つの未登録サンプルが検出された。これらはミャンマー国内での使用について評価されていないので、薬局管理者・患者に対して未登録の薬の服用を避けるように警告する必要があると示された。この点に関しては、製薬会社、販売者のさらなる教育が推奨される。

真正性調査において、パキスタンの 1 つの MFIR サンプルは、製薬会社からミャンマーへの最後の輸出が 2012 年であると回答がある一方で、実際にミャンマーで購入したサンプルには 2014 年に製造されたとの記載があるため、誤ったブランドであると考えられた。これは、パキスタンからミャンマーへの違法な流通によるものであった。実際に発展途上国では違法な流通が発生していた事例が報告されている(Fotiou et al., 2009)。

真正性調査のための質問票への製薬会社からの回答は未だ少なく、製薬会社からの協力は、依然として重要な目標であることが示された。

4-3. 品質試験

2015年にマンダレーで収集されたほとんどの医薬品サンプルの品質は許容範囲内だった。2014年の調査では偽造医薬品が検出されたが、本調査では現時点で偽造医薬品は発見されていない。

含量均一性試験と含量試験で不適合となったサンプルにおいて、重大な欠陥、深刻な品質不良医薬品はなかった。MFの溶出試験では、MFIRでは49サンプル中1サンプル(2.0%)およびME-ERでは13サンプル中9サンプル(69.2%)がサンプル数不足のため適合かどうか判断できなかった。すべてのサンプルには適切な量の有効成分が含まれているため、不十分な品質管理などによって有効成分の失活、分解等は起こっていないと考えられるが、熱などにより錠剤が硬化して特性が変化する可能性がある(Chan et al., 2007; Chen et al., 2015)。また、徐放性錠剤は、特別な技術を要しており、製薬会社は必要な技術水準に達していなければならない(Rahman et al., 2017)。品質試験に不適合となったMFERサンプルは、製薬会社4社のうち1社によって製造されたため、改善の必要性に伝える必要がある。薬局内の保管条件(温度・湿度)を改善することで問題を解決できると考えられた。

PGの場合、製薬会社間で溶出試験の結果に有意差があった。ある製薬会社のすべてのPGが品質試験に不適合となり、これは、製造技術の不備または原料のPGの結晶状態が原因である可能性が示された(Hisada et al., 2016)。現在、原因調査を行っている。

卸売業者から購入した一部のサンプルは、一部の品質試験に不適合となり(Table 1-4)、この結果から、必ずしも薬局での不衛生な保管条件によるものだけではなく、製造または卸売流通中にすでに品質不良が出現していることが示唆された。

4-4. 価格と価値

同じ商品が異なる価格で販売されていることが判明し、実際、MFIRの標準的なジェネリックの場合、その価格差は13.6倍に達した。しかし、先発医薬品のMFIRは、ブランド化があったため、安価だった。

品質試験に不適合となったMFERは、適合したサンプルのほぼ2倍のコストがかかる傾向があったが、品質試験に適合したPG(15 mg)は、適合しなかった製品よりもコストがかかる傾向があった。したがって、高価格は必ずしも良い品質を意味するわけではない。地域の薬局で違法な流通による医薬品が検出されたものの、1999年のミャンマー調査よりも偽造率が低く、医薬品の品質も高かった。ミャンマーでのサンプリングは、これまでほとんどなかったため、今回の調査は貴重でまれである。ミャンマーの医薬品

の品質保証の第一歩としてサンプリング調査を実施することは価値がある。

4-5. 本研究の限界

今回の研究にはいくつかの限界があった。このサンプリングでは、サンプルの数、サンプリング領域、サンプリングされた販売店舗の数、およびサンプリングされた医薬品の種類がすべて制限されていた。地域内や道路沿いの薬店を順番に回っていったことや、なるべく多くのサンプルを購入必要があったことから、バイアスを回避するための系統抽出やランダムサンプリングのような理想的なアプローチを使用しなかったため、ミャンマーの医薬品の全体的な品質を推定することはできない。

5. 結論

この調査では、ミャンマーのマンドレーで収集された CA、CPFX、LVFX、MFIR および MFER に重大な問題は見つからなかった。ただし、一部のサンプルは同定試験、品質試験(含量試験、含量均一性試験、溶出試験)に適合しない、特に PG で溶出率が低いサンプルやミャンマー国内未登録サンプルも存在していた。溶出不良の改善が必要である。さらに、半数以上の店舗が医薬品を推奨温度よりも高い温度で保管していた。サンプル容器に虫が入っていたり、容器の粘着面が剥がれて割れているようなサンプルも存在した。私たちの結果は、環境衛生、保管条件、流通の面で依然として改善の余地があることを示している。GMP、適正流通基準、および適正薬局基準を厳格に遵守するために、製薬会社、流通業者、および薬局に対するさらなるガイダンスが必要になると考えられる。

Table 1-1. サンプルリング概要

Active ingredient	CA	CPFX	LVFX	MF IR	MF ER	PG (15mg)	PG (30 mg)	Total	
Number of samples	10	45	42	49	13	59	1	219	
Number of shops	8	44	37	51		49		91	
Number of samples collected at sampling site	Private hospital (n = 22)	2	17	20	8	6	9	0	62
	Clinical pharmacy (n = 7)	0	2	3	9	0	1	0	15
	Community pharmacy (n = 46)	3	16	12	19	2	34	0	86
	Wholesaler with community pharmacy (n = 12)	4	6	5	9	1	11	1	37
	Wholesaler (n = 5)	1	4	2	4	4	4	0	19

CA: Candesartan (8 mg), CPFX: Ciprofloxacin infusion (200 mg/100 ml), LVFX: Levofloxacin infusion (500 mg/100 ml), MFIR: Metformin IR (500 mg), MFER: Metformin ER (500 mg), PG: Pioglitazone

Table 1-2. ミャンマーでの医薬品登録

Medicine	Registered	Non-registered
CA(n=10)	10 (100%)	0 (0%)
CPFX (n=45)	43 (96%)	2 (4%) *
LVFX (n=42)	42 (100%)	0 (0%)
MF (n=62)	62 (100%)	0 (0%)
PG (n=60)	59 (98%)	1 (2%)
Total (n=219)	219 (99%)	3 (1%)

MF: Metformin IR (500 mg) and Metformin ER (500 mg)

Table 1-3. 品質試驗結果(n=218)

Medicine	Quantity test		Content uniformity test			Dissolution test			Sterility		Endotoxin	
	Pass	Fail	Pass	Fail	Pending	Pass	Fail	Pending	Pass	Fail	Pass	Fail
CA (n = 10)	9	1	10	0	0	10	0	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
CPFX (n = 44)	38	6	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	44	0	44	0
* LVFX (n = 42)	28	14	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	40	0	42	0
** MFIR (n = 49)	49	0	49	0	0	47	1	1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
MFER (n = 13)	8	5	10	0	3	4	0	9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
PG (n = 60)	59	1	59	0	1	52	8	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Total	191	27	128	0	4	113	9	10	84	0	86	0

n.a.: not applicable

Pending: not included in the other columns

* One sample was not tested; ** Sterility test was not done on two samples

Table 1-4. 店舗形態と品質試験結果との相関性

	All pass	Any fail	Pending
Private hospital	48	9	4
Clinical pharmacy	12	3	0
Community pharmacy	73	12	1
Wholesaler with community pharmacy	31	6	0
Wholesaler	13	5	1

All pass: the sample passed all quality tests

Any fail: the sample failed at least one quality test

Table 1-5. 単位あたりの医薬品の価格の比較

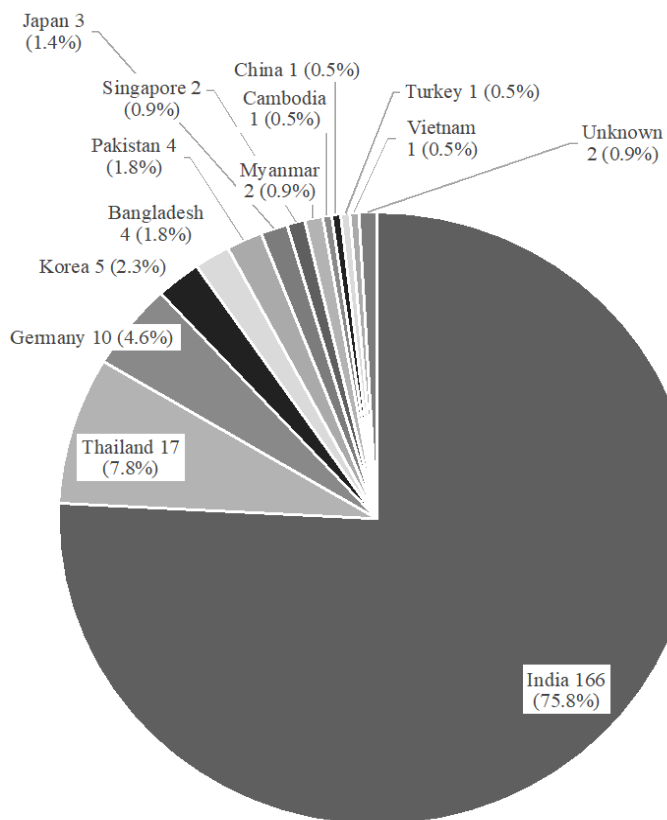
medicine	Quality test	N	Mean \pm SD	<i>p</i> value
CA (generic)	All pass	6	0.125 \pm 0.0186	n.t.
	Fail	1	0.141	
CPFX	All pass	38	0.387 \pm 0.177	n.s.
	Fail	6	0.355 \pm 0.134	
LVFX (generic)	All pass	26	2.42 \pm 0.435	n.s.
	Fail	14	2.20 \pm 0.368	
MFIR (generic)	All pass	46	0.0383 \pm 0.0254	n.t.
	Fail	2	0.0430 \pm 0.0387	
MFER*	All pass	3	0.0324 \pm 0.0116	< 0.05
	Any fail	5	0.0559 \pm 0.0128	
PG (15mg)	All pass	51	0.0709 \pm 0.0152	< 0.05
	Any fail	8	0.0550 \pm 0.0079	

Prices are expressed in U.S. dollars (1 Kyat = 0.00078 U.S. dollars (as at 29 September 2015)).

Pending samples are not included.

n.s.: not significant, n.t.: not tested.

Figure 1-1. サンプルの製造国



製造国名 サンプル数 (全体に占める%)で表示

Figure 1-2. 異物として虫が外箱の中に混入していたサンプル

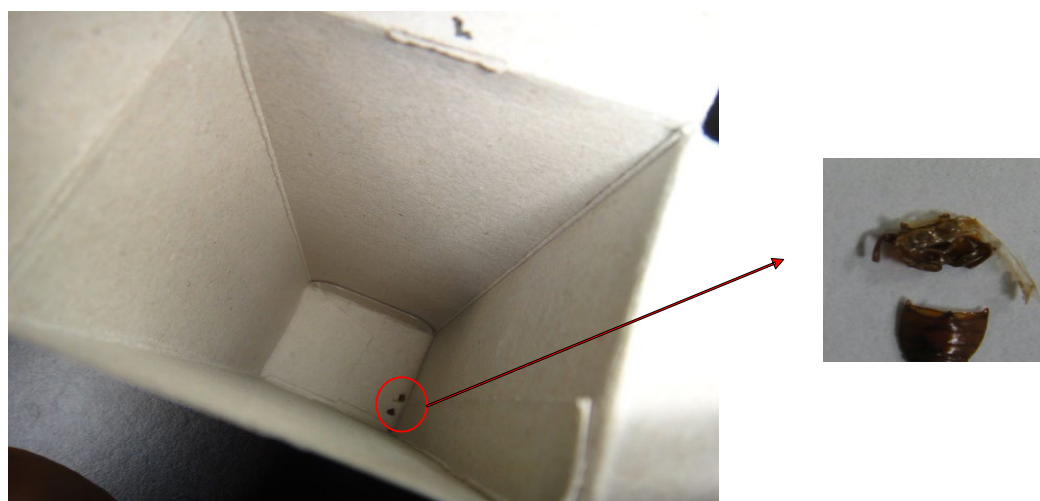


Figure 1-3. 外箱がつぶれ、表面が読めなくなっているサンプル

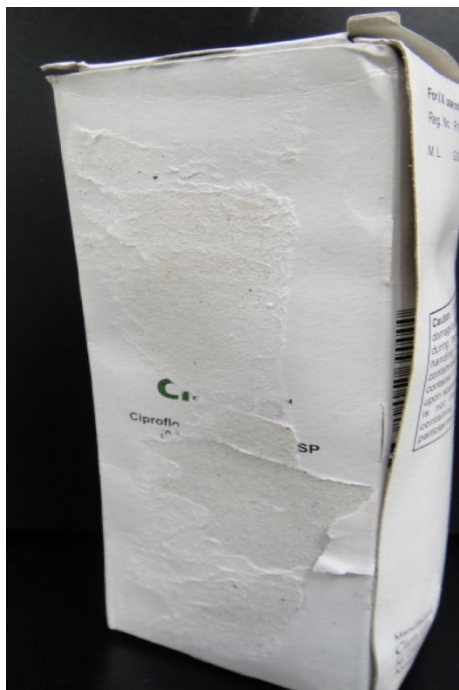
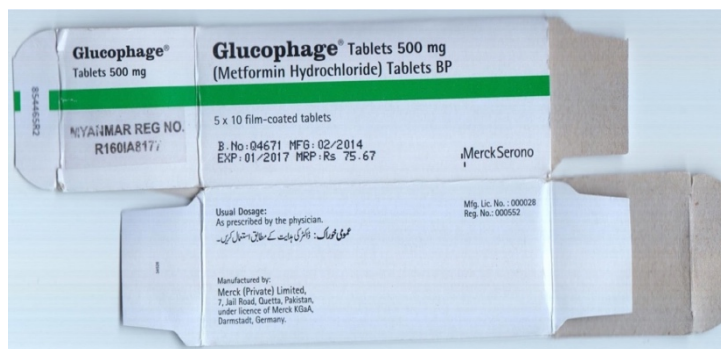


Figure 1-4. 正規でないルートでの流通が疑われているサンプル



第2章

カンボジアに流通する偽造医薬品と品質不良医薬品を検出する方法の検討

概要

【背景】

開発途上国において偽造医薬品や品質不良医薬品の蔓延が問題視されている。当研究室がこれまでに行った医薬品の実態調査でも検出された。偽造医薬品又は品質不良医薬品の特徴を調査し、それぞれに関連する可能性のある項目を抽出することにより、それらを検出する方法を検討した。

【方法】

当研究室が2006年から2014年までにカンボジアの薬局・薬店より購入した医薬品2227検体を対象として、製品の外観や購入店舗の特徴から確認することができる13項目毎に偽造医薬品、品質不良医薬品(含量試験不適合)の出現率を調査した。偽造医薬品についてのみ、「含量試験結果」及び「製品に表示された製造会社住所の真正性」の2項目についても調査した。統計解析はIBM SPSS statistics 25を用いた。

【結果・考察】

偽造医薬品に関連する可能性のある項目は次の7項目が挙げられた。生産国別における輸入品、包装形態別では瓶入り及びバラ売り、開封状況別では開封済み、登録番号表示別では未表示検体、含量試験結果別では不適合検体で、有意に偽造医薬品出現率が高かった。明らかな綴り間違いが存在した検体は1検体発見され、これは偽造医薬品であった。虚偽の製造会社住所が表示されていた検体の偽造医薬品出現率は最も高かった。また、上記の7項目中の該当数と偽造医薬品検出率の関係を調べた所、該当項目数が増加するにつれて偽造医薬品検出率も増加することが確認できた。一方、品質不良医薬品に関連する可能性のある項目は1項目が挙げられ、高度な製剤化技術を要する検体(腸溶性製剤)の品質不良医薬品出現率が他の製剤に比べて有意に高かった。

【結論】

輸入品、瓶入り又はバラ売り、開封済み、登録番号未表示、綴り間違い、含量試験不適合及び虚偽の製造会社住所表示の7項目の内、5項目以上該当した検体は偽造医薬品である可能性が高いことが示され、これらの調査項目はカンボジアに流通する偽造医薬品の効率的な検出に役立つと考えられる。一方、高度な製剤化技術を要する検体、バラ売りは品質不良医薬品である可能性が高いことが示され、これらの医薬品を対象として品質調査を実施していくことが品質不良医薬品蔓延防止に繋がると考えられる。

1.背景

これまでに当研究室が2006年度から2014年度までに行ったカンボジアにおける偽造医薬品の流通実態調査では偽造医薬品と疑われる医薬品や品質不良医薬品が検出されている。

当研究室は偽造医薬品を検出する方法としては真正性調査を実施してきた。これは医薬品の容器に記載された製薬会社に、医薬品が正規に製造された真正品か否かを確認する出所起源調査と、製薬会社及びその製品が製造国政府から許可を受けているか否か、流通先のカンボジア政府から承認を得ているか否かを確認する合法性調査からなる。この方法は高度な設備を要さず、開発途上国でも偽造医薬品を検出法として実施可能である。しかし、こちらの問い合わせに応じない製薬会社も存在したことから、関係薬事規制当局や医薬品製薬会社から多大な協力を必要とし、調査実施者の熱意と時間も相当必要であることが分かった。また、品質不良医薬品を検出する方法として含量試験、含量均一性試験、溶出試験等の品質試験を実施してきた。品質試験を実施するには試験を実施できる設備や実験技術が必要であり、流通医薬品の調査となれば多くの検体を試験する為、多大な時間と費用も必要となる。現に、当研究室はこれまでに偽造医薬品及び品質不良医薬品の検出に多大な時間と費用、労力をかけてきた。そこで、製品の特徴から偽造医薬品及び品質不良医薬品をスクリーニングする方法を導入することができればより効率的に偽造医薬品、品質不良医薬品を検出することが可能であると考えられた。

2006年度から2014年度の調査においては調査対象医薬品を製品の包装状態から得られる情報を基に選択してきた。この選択基準は当研究室で考案されたもので、これは偽造医薬品や品質不良医薬品を検出することを目的とし、当研究室では「Priority」と呼んでいる。この基準に準じて調査対象とする医薬品の優先順位を決定し、優先度が高い医薬品を購入してきた(Annex 2-1.)。なお、2006年度のみ、外箱付きのブリスターのサンプルを第一選択、容器包装入りバラ錠/カプセルを第二選択としていた。この基準は薬局・薬店で医薬品を購入する際に優先順位を医薬品毎に5段階で割り付けるもので、主に医薬品の包装形態と容器の開封状況によって決定された。しかし、この基準の妥当性は検証されていない。また、現段階では9年間に渡って調査した結果が存在し、偽造医薬品及び品質不良医薬品をスクリーニングする方法を提案するのに十分なデータが集まったと言える。そこで本章では、当研究室が9年間の調査で集積したデータを用いて、偽造医薬品及び品質不良医薬品の特徴を調査し、それらを検出する方法を検討した。

2. 方法

2-1. 対象検体

当研究室が 2006 年から 2014 年までにカンボジアの薬局・薬店から収集した医薬品 2227 検体を対象とした。この中には 29 成分の製剤、薬効として抗生剤、抗真菌薬、降圧薬、H₂ ブロッカー、PPI、解熱鎮痛薬、ED 治療薬、経口糖尿病治療薬が含まれる (Table2-1, Figure2-1)。また、真正品は 997 検体、偽造医薬品は 26 検体、真正性不明は 1204 検体であった。なお、真正性不明のものは真正性調査において製造会社からの回答が得られていないものを指している。ここでの偽造医薬品とはカンボジア政府が偽造医薬品として回収した医薬品及び当研究室の調査において出所起源が不明である等の問題が発見された医薬品のことを指す。当研究室及び National Health Product Quality Control Center (NHQC) が実施した品質試験結果は Annex2-2~4 に示す。

2-2. 偽造医薬品を検出する方法の検討

当研究室の調査により検出された偽造医薬品の概要を Annex2-5 に示す。真正性が確認できていない検体も存在しているが、これらも含めた 2227 検体全てを対象とした (Khan et al., 2011a; Yoshida et al., 2014; Islam et al., 2017)。次の項目毎に偽造医薬品の出現率を調査し、偽造医薬品と関連する可能性のある項目を抽出した。調査した項目は製品の外観又は購入店舗の特徴から判断することができる「剤形」、「放出性」、「生産国」、「購入地域」、「購入店舗免許カテゴリー」、「包装形態」、「容器の開封状況」、「登録番号表示の有無」、「綴り間違いの有無」、「空調設備の有無」、「製造年月日表示の有無」、「使用期限表示の有無」及び「ロット番号の有無」の 13 項目に加えて「含量試験の結果」及び「表示された製薬会社住所の真正性」の計 15 項目とした。「放出性」では、製剤の放出性が制御されているか否かによって腸溶性製剤、普通製剤及び注射剤に分類した。「購入店舗免許カテゴリー」では、カンボジア政府に店舗の販売許可申請を行った職種によって 5 種に分類した。申請者が薬剤師なら Pharmacy、Assistant pharmacist なら Depot A、医師又は薬剤師なら Depot B とし、卸売業者は Wholesaler、無許可店舗は Illegal outlet とした。「購入地域」は首都 Phnom Penh、Kampong Speu 州、Kandal 州、Svay Rieng 州、Takeo 州及び Battambang 州である (Figure2-2)。「含量試験結果」は、医薬品の外箱に記載された薬局方を元に行い、当研究室の品質試験結果を採用するものとし、当研究室で含量試験未実施の検体は NHQC の結果を採用した。当研究室、NHQC 双方とも未実施である検体は除外して調査した。さらに、偽造医薬品に関連があるとして抽出された項目に該当した項目数を検体毎に算出し、該当項目数と偽造医薬品検出率の関係を調べた。

2-3. 品質不良医薬品を検出する方法の検討

品質不良医薬品は3通りの方法で定義され、それぞれ次の項目毎に品質不良医薬品の出現率を調査し、スクリーニングのため、品質不良医薬品と関連する可能性のある項目を抽出した。調査した項目は製品の外観又は購入店舗の特徴から判断することができる「剤形」、「放出性」、「生産国」、「購入地域」、「購入店舗免許カテゴリー」、「包装形態」、「容器の開封状況」、「登録番号表示の有無」、「綴り間違いの有無」、「空調設備の有無」、「製造年月日表示の有無」、「使用期限表示の有無」、「ロット番号の有無」とした。品質不良医薬品の定義とそれぞれの対象検体は次の通りである。

2-3-1. 含量試験、含量均一性試験、溶出試験の内、何れか1つでも不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合

対象検体内、含量試験、含量均一性試験、溶出試験の全てを実施した検体は限られていた。さらに、全ての試験を実施していても含量均一性試験及び溶出試験はそれぞれ2段階及び3段階で評価される為、錠数不足により最終段階まで評価することができなかった判定保留の検体も存在した。このような検体は除外して解析を行った。従って、2227 検体内、含量試験、含量均一性試験、溶出試験を全て実施しかつ最終判定が下された 1187 検体を対象とした。

2-3-2. 含量試験に不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合

2227 検体内、含量試験を実施した 2143 検体を対象とした。

2-3-3. 判定基準に最小含有率を導入した方法を検討し、これに不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合

2227 検体内、含量試験を実施した 2087 検体を対象とした。2014 年の Phenoxyethyl Penicillin は過去のデータが平均値しか残っていなかったため除外した。局方に準じた含量試験では、複数の錠数あるいはカプセルの平均含量によって判定が下される。しかし、対象の中には含量が大きくバラつく検体が存在した。従って、含量が大きくバラついているにも関わらず、平均すると含量試験に適合してしまうような検体が存在していた。さらに、検体によって測定した錠数が 2 錠～30 錠と様々であった。そこで、最小含有率から品質不良医薬品の判断基準を見つけられるかもしれないと仮定し、最小含有率で判定する基準を検討した。検討方法は次の通りである。

<検討方法>

各検体から最も含量が少なかった錠剤又はカプセル剤又はバイアルの含有率を抽出し、これをヒストグラムとして表した(n=2087)。ヒストグラムは局方に準じた適合/不適合によって色分けし、不適合割合が高くなるような判定基準を設けた。

以上の方法で判定基準を設け、これに不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした。また、本基準により品質不良医薬品とみなされた検体の製薬会社を抽出し、特に品質不良(含量不足)が疑われる製薬会社についても調査した。

2-4. 調査方法

項目毎にクロス集計を行い、有意確率を1%として Fisher の正確確率検定を行った。偽造医薬品出現率の調査では真正性が確認できていない検体も含めて検定を行った。

統計解析は SPSS Statistics version 25 (IBM Japan、東京、日本)を使用してデータを分析した。

3. 結果

3-1. 偽造医薬品を検出する方法の検討

項目毎の偽造医薬品出現率を調査した結果を Table2-2 に示す。

- 1) 剤形として、注射剤から偽造医薬品はみつからなかった。カプセル剤と錠剤を比較した所、偽造医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 2) 放出性として、腸溶性製剤、徐放性製剤、注射剤から偽造医薬品は検出されなかった。
- 3) 生産国として、生産国不明の検体からは偽造医薬品は見つからなかった。輸入品は国産品に比べて偽造医薬品出現率が有意に高かった(p<0.01)。
- 4) 購入地域として、Svay Rieng 州、Takeo 州、Battambang 州から偽造医薬品は見つからなかった。首都 Phnom Penh とその他の地域を比較した所、偽造医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 5) 購入店舗免許カテゴリーとして、Wholesaler から偽造医薬品は見つからなかった。無許可店舗と許可店舗を比較した所、無許可店舗が許可店舗に比べ偽造医薬品出現率が高かった(p<0.01)。
- 6) 包装形態として、瓶入り又はばら売り製品はブリスターに比べて偽造医薬品出現率が有意に高かった(p<0.01)。
- 7) 容器の開封状況として、開封済みは未開封に比べて偽造医薬品出現率が有意に高か

った($p<0.01$)。

- 8) 登録番号表示の有無として、未表示検体は表示検体に比べて偽造医薬品出現率が有意に高かった($p<0.01$)。
- 9) 綴り間違いとして、明らかな綴り間違いが発見された検体が 1 検体見つかった。Glenmark 社の Cefixme 錠で、Cefixme が Cefixine、Dosage が Dsage と表示されていた(Figure2-3)。Glenmark 社に質問紙を送付し、確認した所、自社製品ではないとの回答が得られ、偽造医薬品であることが確認された。
- 10) 購入店舗における空調設備として、空調設備が設置されていた店舗と設置されていなかった店舗を比較した所、偽造医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 11) ロット番号表示として、未表示検体は表示検体に比べて偽造医薬品出現率が有意に高かった($p<0.01$)。
- 12) 製造年月日表示として、未表示検体は表示検体に比べて偽造医薬品出現率が有意に高かった($p<0.01$)。加えて、ロット番号または製造年月日未表示検体はすべて登録番号が未表示だった。
- 13) 使用期限表示として、未表示検体は表示検体に比べて偽造医薬品出現率が有意に高かった($p<0.01$)。
- 14) 含量試験結果として、不適合検体は適合検体に比べて偽造医薬品出現率が有意に高かった($p<0.01$)。

表示された製薬会社住所の真正性として、虚偽の製薬会社住所であることが確認された検体が 12 検体見つかった(Khan et al., 2007)。これらの製品に記載された製薬会社住所に出所起源調査として質問紙を送付したがそのまま返送された(Figure2-4)。これら 12 検体の内 7 検体が偽造医薬品であった(58.3%、7/12;Table2-7)。綴り間違いが指摘されたサンプルは偽造医薬品以外存在していなかった。また、有意差があった検討項目のうち、輸入品、瓶入り又はバラ売り、開封済み、登録番号未表示、含量試験不適合の 5 つの検討項目は偽造医薬品出現率が 50%を超えていた。

以上の結果から、偽造医薬品の可能性が高い以下の 7 項目が抽出された(Table2-3)。

- ・ 輸入品
- ・ 瓶入り又はバラ売り
- ・ 開封済み
- ・ 登録番号未表示
- ・ 綴り間違い

- ・含量試験不適合
- ・虚偽の製薬会社住所表示

また、今回調査した検体を対象として、抽出された7項目に該当した項目数と偽造医薬品検出率の関係を調べた所、該当項目数が増加する程、偽造医薬品検出率が高くなった(Figure.2-5)。その中でも4項目以上と5項目以上を比較すると偽造医薬品検出率に大きな差がみられ、4項目以上該当する場合の偽造医薬品検出率に比べて5項目以上該当する場合の偽造医薬品検出率の方が有意に高かった($p<0.01$)。

3-2. 品質不良医薬品を検出する方法の検討

3-2-1. 含量試験、含量均一性試験、溶出試験の内、何れか1つでも不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合

項目毎に調査した結果を Table2-4 に示す。

- 1) 剤形として、カプセル剤の品質不良医薬品出現率は最も高かった。カプセル剤のほうが錠剤よりでは品質不良医薬品出現率が有意に高かった($p<0.01$)。
- 2) 放出性として、腸溶性製剤(オメプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール)はその他の製剤に比べて品質不良医薬品出現率が有意に高かった($p<0.01$)。
- 3) 生産国別として、国産品、輸入品、生産国不明を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 4) 購入地域として、首都 Phnom Penh とその他の地域を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 5) 購入店舗免許カテゴリとして、無許可店舗と許可店舗を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 6) 包装形態として、ブリスター、瓶入り、バラ売りを比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連がみられた。
- 7) 容器の開封状況として、開封済みと未開封を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 8) 登録番号表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 9) 綴り間違いが発見された検体は含量試験、含量均一性試験、溶出試験すべてに適合した。
- 10) 購入店舗における空調設備として、空調設備が設置されていた店舗と設置され

ていなかった店舗を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。

- 11) ロット番号表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 12) 製造年月日表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 13) 使用期限表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。

以上の結果から、品質不良医薬品の可能性が高い以下の3項目が抽出された。

- ・腸溶性製剤
- ・カプセル剤
- ・包装形態

3-2-2. 含量試験に不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合

項目毎に調査した結果を Table2-5 に示す。

- 1) 剤形として、錠剤とカプセル剤を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられた($p<0.01$)。
- 2) 放出性として、腸溶性製剤(オメプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール)は普通製剤に比べて品質不良医薬品出現率が有意に高かった($p<0.01$)。
- 3) 生産国別として、国産品、輸入品、生産国不明を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 4) 購入地域として、首都 Phnom Penh とその他の地域を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 5) 購入店舗免許カテゴリーとして、無許可店舗と許可店舗を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 6) 包装形態として、ブリスター、瓶入り、バラ売りを比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 7) 容器の開封状況として、開封済みと未開封を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 8) 登録番号表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 9) 綴り間違いが発見された検体は含量試験、含量均一性試験、溶出試験すべてに適合

した。

- 10) 購入店舗における空調設備として、空調設備が設置されていた店舗と設置されていなかった店舗を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 11) ロット番号表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 12) 製造年月日表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 13) 使用期限表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。

以上の結果から、品質不良医薬品の可能性が高い以下の2項目が抽出された。

- ・カプセル剤
- ・腸溶性製剤

3-2-3. 判定基準に最小含有率を導入した方法を検討し、これに不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合

<判定基準の検討>

最小含有率が80%未満を品質不良医薬品とすると含量試験に不適合になる割合が高いことが示された (Figure2-6)。従って、ここでは含有率80%未満が1錠でも存在する検体を品質不良医薬品とみなした。

上記の基準を品質不良医薬品とみなし、項目毎に調査した結果を Table2-6 に示す。

- 1) 剤形として、錠剤とカプセル剤を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 2) 放出性として、腸溶性製剤(オメプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール)は普通製剤に比べて品質不良医薬品出現率が有意に高かった($p<0.01$)。
- 3) 生産国別として、輸入品は国産品に比べて品質不良医薬品出現率が有意に高かった($p<0.01$)。
- 4) 購入地域として、首都 Phnom Penh とその他の地域を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 5) 購入店舗免許カテゴリーとして、無許可店舗と許可店舗を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。

- 6) 包装形態として、ブリスター、瓶入り、バラ売りを比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 7) 容器の開封状況として、開封済みと未開封を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 8) 登録番号表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 9) 綴り間違いが発見された検体は含量試験、含量均一性試験、溶出試験全てに適合した。
- 10) 購入店舗における空調設備として、空調設備が設置されていた店舗と設置されていなかった店舗を比較した所、品質不良医薬品の出現率に有意な関連はみられなかった。
- 11) ロット番号表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 12) 製造年月日表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。
- 13) 使用期限表示として、未表示検体と表示検体を比較した所、品質不良医薬品出現率に有意な関連はみられなかった。

以上の結果から、品質不良医薬品の可能性が高い以下の2項目が抽出された。

- ・腸溶性製剤
- ・輸入品

また、本基準における品質不良医薬品が検出された製薬会社は全245社中55社存在した。55社の品質不良医薬品率をTable2-8に示す。品質不良医薬品率が100%であった会社は10社存在した。しかし、この10社から購入した検体はそれぞれ1~4検体と他の製薬会社と比べて少ない検体数であった。また、55社の中には偽造医薬品が検出された会社が10社、カンボジア保健省(Ministry of Health, MOH)により登録番号が削除された検体が検出された会社が21社、MOHにより新製品の登録番号の許可が認められなくなった会社が4社存在した(Heng Bun Kiet, 2013)。

4. 考察

4-1. 偽造医薬品を検出する方法の検討

4-1-1. 偽造医薬品の定義

本研究では偽造医薬品をカンボジア政府が偽造医薬品として回収した医薬品及び当研究室の調査によってその他の問題が発見された医薬品と定義した。カンボジアでは「保健省に登録されておらず、規格外品は偽造医薬品である」と定義されており、前者はこの定義に該当する検体である。後者は、この定義に該当しないが、当研究室の調査によってその他の問題が発見された検体である。その他の問題とは、Annex2-5 の理由の項に示したように、製薬会社より自社製品とは異なると回答が得られた、含量が明らかに少ない等がある。WHO では「故意にまたは詐欺の目的をもって内容や出所・起源に関して偽表示された医薬品を偽造医薬品」と定義している。これらの検体は WHO の定義に該当する可能性があり、偽造が疑われる検体として本研究では偽造医薬品に分類することとした。

4-1-2. 偽造医薬品検出率の調査結果

偽造医薬品である可能性が高い項目として、輸入品、瓶入り又はバラ売り、開封済み、登録番号未表示、綴り間違いの存在、含量試験不適合及び虚偽の製薬会社住所表示の 7 項目が抽出された。さらに、この中の 5 項目以上に該当する検体は特に偽造医薬品である可能性が高い(57.1%)ことが示された。これらの調査項目を利用すればカンボジアに流通する偽造医薬品の効率的な検出に役立つと考えられる。

本研究で調査した項目の 1 つとして品質試験である含量試験を選択した。溶出試験や含量均一性試験は 2227 検体のうち一部しか実施していないのに対し、含量試験は 2143 検体実施していた。含量均一性試験や溶出試験の結果について比較すると、含量試験に比べて除外する検体が多くなってしまう(Table2-9)。偽造医薬品出現率を調査するに当たり、できるだけ多くの検体を利用したいという思いがあった為、除外する検体が最も少なくなる含量試験について比較を行うこととした。また、偽造医薬品を疑う根拠としての品質試験を実用化することを想定した場合、含量均一性試験や溶出試験に比べて含量試験の方が簡便であると考えられる。さらに、本研究の対象の中で含量試験には適合したが溶出試験に不適合となった偽造医薬品及び含量試験には適合したが含量均一性試験に不適合となった偽造医薬品はそれぞれ 1 検体及び 0 検体であった(Table2-10,11)ことから、含量試験に加えて含量均一性試験や溶出試験を以て偽造医薬品をスクリーニングした場合は含量試験のみで偽造医薬品をスクリーニングした場合と比べて検出できる偽造医薬品数に大きな差はないと考えられた。以上の理由から、偽造医薬品をスクリーニングする為の品質試験として含量試験が最も適していると判断した。また、含量試験の結果ではなく含有率がある値より低ければ偽造医薬品の可能性が高くなるとい

うような判定値の検討も行った。しかし、真正品の中には含有率が極端に低い検体も存在していた(Figure.2-7)ことから、含有率が具体的に何%未満であれば偽造医薬品の可能性が高いと判断することは困難であると考えられた。

4-2. 品質不良医薬品を検出する方法の検討

4-2-1. 最小含有率を導入した判定基準の検討

含量試験で不適合となる検体を品質不良医薬品とみなした場合、品質不良医薬品に関連する可能性がある項目は剤形、放出性が存在した。その他の基準を考慮する際、品質不良医薬品の中には著しく含量が少ない検体だけでなく、局方の基準にギリギリで不適合となってしまう検体も含まれていることが判明した。そこで、より含量が少なく確実に含量試験に不適合となる検体のみを品質不良医薬品とみなせば品質不良医薬品に関連する項目が見つかるのではないかと考え、このような不適合検体のみを抽出できる基準を検討した。

局方に準じた含量試験は規定の錠数の平均含有率によって判定されるが、独自の判定基準として、最小含有率で判定する基準を検討した。測定した錠数が検体によって大きく異なっていた(最少2錠、最多で30錠)。2錠平均の場合は含有率が著しく低値な錠剤が1錠でも存在すれば平均値が低値になるのに対し、30錠平均の場合は含有率が著しく低値な錠剤が1錠存在しても平均すると含量試験に適合となる可能性がある。極端な例ではあるが、このようなケースが考えられる為、判定基準として平均含有率ではなく最小含有率を採用した。

最小含有率の分布は Figure2-6 の様になった。ヒストグラムから有効成分含有率 80%未満が1錠でも存在した検体の多くは局方でも不適合となる検体であった。また、最小含有率が80~85%では約半数が不適合検体であった。ここで、80%未満と85%未満の2種類の基準が候補として考えられた。80%未満を基準とすると抽出される検体の不適合割合は高く、適合検体は僅かしか含まれない。85%未満を基準とするとより多くの不適合検体を抽出することができるが、誤って適合検体を抽出してしまう可能性も高くなる。今回、含量が著しく少ない検体のみを品質不良医薬品とする基準を設ける事を目指したので、最小含有率が80%未満の検体を品質不良医薬品とする基準を採用した。

4-2-2. 品質不良医薬品出現率の調査

本研究では品質不良医薬品を3通りの方法で定義し、それぞれについて項目毎に品質不良医薬品出現率を調査した。その結果、3通り全てにおいて腸溶性製剤は品質不良医

薬品出現率が高かった。また、腸溶性製剤の品質不良医薬品出現率は含量試験不適合検体を品質不良医薬品とした場合は 30.1%、独自の基準で不適合となった検体を品質不良医薬品とした場合は 21.2%であったのに対し、含量試験、含量均一性試験、溶出試験の何れか1つに不適合の検体を品質不良医薬品とした場合は 70.9%と最も高い確率であった。また、カプセル剤も同様の結果を示したが、カプセル剤の品質不良医薬品 95 検体のうち、腸溶性製剤が 61 検体であり、腸溶性製剤の影響を受けていると考えられる。この結果から、カンボジアに流通する腸溶性製剤は含量試験に不適合となる可能性が高いだけでなく、含量試験に適合しても含量均一性試験、溶出試験に不適合となる検体も多く流通していることが示され、含量が少ないことだけでなく、含量のバラツキが大きい又は溶出性が悪いことも懸念される。従って、今後はカンボジアに流通する腸溶性製剤を対象とした品質調査を実施し、品質試験として含量試験だけでなく含量均一性試験や溶出試験も実施することが重要であると考えられる。

輸入品は局方に準じた含量試験には適合するが、最小含有率から判定する独自の基準においては品質不良医薬品となる割合が高かった。この結果から、輸入品には平均含量は十分であっても中には含量が 80%未満の錠剤が存在するようなバラツキが大きい検体が多く流通していることが分かった。

偽造医薬品に比べると品質不良医薬品は製品の特徴が少なく、品質不良医薬品は外観や購入店舗の特徴に依らず出現していることが分かった。また、腸溶性製剤は品質不良医薬品の出現率が高かったが、本研究の対象検体のうち徐放性製剤は 4 検体しかなく、すべての検体で含量試験には適合していた。従って、カンボジアでは徐放性製剤、即放性製剤等の腸溶性製剤以外の特殊製剤も品質不良が疑われる可能性がある。しかしながら、深刻な溶出不良は特殊製剤以外にも存在しているため、今後は腸溶性製剤のような特殊な製剤化技術を要する医薬品も含め、それぞれの医薬品に対し、定期的な品質調査を実施していくことが品質不良医薬品蔓延防止に繋がると考えられる。

4-2-3. 品質不良医薬品率が高かった製薬会社の調査

本研究の対象である 2227 検体の製薬会社は計 245 社(製薬会社不明を除く)存在した。調査項目として製薬会社も考えられたが、245 社の偽造医薬品又は品質不良医薬品の出現率を比較検討することは困難であった。しかも、偽造医薬品については偽造医薬品が出現した会社が 12 社しかなかった。そこで、品質不良検体の割合が高い製薬会社をスクリーニングすることで調査対象とする製薬会社数を絞り込み、品質不良が疑われる製薬会社リストの作成を目指した。ここでは品質不良が出現しやすい会社をできる限り絞

り込み、できるだけ少数のリストにする必要があった為、最小含有率が 80%未満の検体を品質不良医薬品とみなす基準を利用し、独自の基準によって品質不良医薬品と判定された検体が出現した会社を抽出した。リストに挙げられた製薬会社の不良率は Table2-8 に示されている。この結果より、品質不良医薬品率が 100%の製薬会社は 10 社存在したが、いずれも検体数が少なかった。リストを全体的に見ても、不良率が高い製薬会社ほど検体数が少なかった。よって不良率が高くなっているのは、不良検体が多い為ではなく検体数が少ない為であると考えられる。また、カンボジア全体としてエソメプラゾール、オフロキサシン、フルコナゾール、オメプラゾール、セフロキシム、アモキシシリン/クラブラン酸、シメチジンは品質不良医薬品率が高い成分であった(Table2-12)。そして、品質不良医薬品率が高かった会社の検体は、これらの成分の品質不良医薬品が多かった(Table2-13)。品質不良医薬品率もより正確な結果を導くためには製薬会社、薬局、薬店からより多くの検体を購入し、データを収集する必要があることが示唆された。

今回抽出された 55 社のリストの中には 20 社(36.3%)が MOH による処分が下された会社、又は偽造医薬品が出現した会社であった。このことから含有率が 80%を切るような品質不良医薬品を製造している会社は MOH による処分が下されやすい、又は偽造医薬品が出現しやすい会社であると考えられる。

4-3. 未検討項目

4-3-1. 有効成分

今回対象としたのは全部で 29 成分だった。しかし、カンボジアの必須医薬品リストに掲載されている経口剤と注射剤の基礎医薬品だけでも 90 種類の成分が存在する。カンボジアには今回の対象検体以外の製剤も多く流通しており、今回対象とした成分以外にも偽造医薬品や品質不良医薬品が潜んでいる可能性もあるが、本研究では 29 成分以外の必須医薬品の有効成分についての調査をすることができなかった。偽造されやすい成分、品質不良となりやすい成分を検出する為には、カンボジアで販売されている医薬品成分の大部分に対して調査を行い、より大規模なデータを集積する必要があると考えられる。

4-3-2. 価格

今回の調査で対象となった医薬品は全部で 29 成分だった。医薬品の価格は成分によって大きく異なる為、全体で比較を行うことはできなかった。価格と品質の関係を調査するには、サンプリングの規模を大きくして調査を行う必要があると考えられる。

4-4. 綴り間違いが見つかった検体

綴り間違いの疑われる検体は Glenmark 社の Cefixme(Figure2-3)以外にも 1 検体発見された。この検体は登録番号のラベルに会社名と思われる CHEA CHAMNAN が CHEA CHMNAN と記載されていた(Figure2-8)。しかし、Glenmark 社の Cefixme に表示されていた Cefixne や Douse(正しくは Cefixme、Dose)とは異なり明らかな綴り間違いとは言えない。従って本研究では明らかな綴り間違いとしなかった。

4-5. 本研究の限界

今回 15 項目(品質不良医薬品については 13 項目)について偽造医薬品、品質不良医薬品出現率の調査を実施した。この調査項目はこれまで当研究室が観察・確認していた項目であったが、偽造医薬品を疑う際に観察すべき項目として推奨されている FIP Checklist に挙げられるような項目に比べるとかなり限られた項目数である。各検体の外観の特徴を細かく観察し、より多くの調査項目について検討することで偽造医薬品、品質不良医薬品に関連する項目がさらに見つかる可能性がある。しかし、FIP のチェック項目の多くは真正品との比較であり、真正品を入手することが現実的ではない状況では、必ずしも有用ではないと考えられた。今後は、FIP checklist 等を参考に、製品の特徴をより細かく観察することによって改めて偽造医薬品、品質不良医薬品に関連する項目を調査することが課題である。加えて、今後一般化していくために、今回のスクリーニングの方法を他の国々でも適用することが可能かどうか、今後の実態調査に利用していくことで、その妥当性を検証することが課題である。

5. 結論

本研究において、輸入品、瓶入り又はバラ売り、開封済み、登録番号未表示、綴り間違い、含量試験不適合及び虚偽の製薬会社住所の内、5 項目以上該当する検体は偽造医薬品の可能性が高いことが示された。今後はこれらの項目に該当する検体を優先して調査を行うことで偽造医薬品を効率的に検出することができると考えられる。また、品質不良医薬品については偽造医薬品に比べて特徴は少なかったものの、バラ売りや腸溶性製剤のような特殊製剤の品質不良医薬品出現率が高いことが明らかとなった。今後は特殊な放出制御システムが施された製剤を対象として品質試験を実施していくことがカンボジアにおける品質不良医薬品の蔓延防止に繋がると考えられる。

Table 2-1. 有効成分の内訳

有効成分	検体数
Albendazole	68
Amlodipine	79
Amoxicillin	135
Amoxicillin/Clavulanic acid	60
Ampicillin	121
Cefixme	60
Ceftriaxone	61
Cefuroxime	56
Cephalexin	111
Cimetidine	157
Ciprofloxacin	56
Clarithromycin	98
Esomeprazole	54
Fluconazole	57
Gentamicin	59
Glibenclamide	52
Levofloxacin	62
Mebendazole	56
Metformin	60
Metronidazole	121
Nalidixic Acid	9
Ofloxacin	55
Omeprazole	91
Paracetamol	136
Phnoxymethylpenicillin	56
Rabeprazole	11
Roxithromycin	57
Sildenafil	75
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	154
合計	2227

Table 2-2. 調査項目毎の偽造医薬品出現率

項目	真正品 (%)	偽造品 (%)	不明 (%)	Fisherの 正確確率検定 (p値)	
剤形	カプセル剤	293 (52.0)	5 (1.90)	265 (47.1)	0.024
	錠剤	685 (44.4)	21 (1.36)	838 (54.3)	
	注射剤	19 (15.8)	0 (0.00)	101 (84.2)	
放出性	腸溶性製剤	70 (44.9)	0 (0.00)	86 (55.1)	
	徐放性製剤	0 (0.00)	0 (0.00)	4(100)	
	普通製剤	908 (46.6)	26 (1.34)	1013 (52.0)	
	注射剤	19 (15.8)	0 (0.00)	101 (84.2)	
生産国	国産品	382 (72.9)	1 (0.19)	141 (26.9)	p<0.01
	輸入品	615 (36.5)	25 (1.48)	1046 (62.0)	
	不明	0 (0.00)	0 (0.00)	17 (100)	
購入地域	Phnom Penh	559 (43.7)	16 (1.25)	703 (55.0)	0.447
	その他の地域	438 (46.2)	10 (1.05)	501 (52.8)	
	Battambang	45 (41.7)	0 (0.00)	63 (58.3)	
	Kampong Speu	118 (44.7)	4 (1.52)	142 (53.8)	
	Kandal	170 (44.0)	6 (1.55)	210 (54.4)	
	Svay Rieng	63 (79.7)	0 (0.00)	16 (20.3)	
	Takeo	42 (37.5)	0 (0.00)	70 (62.5)	
購入店舗免許 カテゴリー	販売許可無し	154 (59.2)	6 (2.31)	100 (38.5)	p<0.01
	販売許可有り	843 (42.9)	20 (1.02)	1104 (56.1)	
	Pharmacy	351 (36.9)	9 (0.95)	591 (62.1)	
	Depot A	169 (47.2)	5 (1.40)	184 (51.4)	
	Depot B	279 (50.9)	6 (1.09)	263 (48.0)	
	wholesaler	44 (0.4)	0 (0.00)	66 (0.6)	
包装形態	ブリスター	885 (46.5)	10 (0.53)	1008 (53.0)	p<0.01
	瓶入り	90 (51.4)	12 (6.86)	73 (41.7)	
	バラ	3 (10.3)	4 (13.8)	22 (75.9)	
	注射剤	19 (15.8)	0 (0.00)	101 (84.2)	
容器の開封	開封	370 (31.0)	20 (1.68)	803 (67.3)	p<0.01
	未開封	627 (44.5)	6 (0.43)	776 (55.1)	
登録番号	未表示	124 (43.1)	16 (5.56)	148 (51.4)	p<0.01
	表示有り	873 (45.0)	10 (0.516)	1056 (54.5)	
空調設備	無し	914 (44.8)	25 (1.25)	1099 (53.9)	0.657
	有り	83(43.9)	1 (0.529)	105 (55.6)	
ロット番号	未表示	2 (8.3)	1 (4.2)	21 (87.5)	p<0.01
	表示有り	995 (45.2)	25 (1.13)	1183 (53.7)	
製造年月日	未表示	97 (57.4)	5 (2.96)	67 (39.6)	p<0.01
	表示有り	900 (43.7)	21 (1.02)	1137 (55.2)	
使用期限	未表示	3 (14.3)	1 (4.8)	17 (81.0)	p<0.01
	表示有り	994 (45.0)	25 (1.13)	1188 (53.8)	
含量試験	適合	885 (46.1)	11 (0.573)	1024 (53.3)	p<0.01
	不適合	97 (43.5)	15 (6.73)	111 (49.8)	
	試験未実施	15 (18.3)	0 (0.00)	67(81.7)	

n=2227

Table 2-3. 偽造医薬品の可能性が高いとして抽出された項目

1. 抽出された項目に対する当研究室で判明している偽造医薬品の該当率

調査項目	偽造医薬品の可能性の高い項目	偽造医薬品該当数	該当率 (%)
生産国	輸入品	25	96.2
包装形態	瓶入りまたはバラ売り	16	61.5
容器の開封状況	開封済み	20	76.9
登録番号表示の有無	登録番号未表示	16	61.5
綴り間違いの有無	綴り間違い	1	3.8
含量試験の結果	含量試験不適合	15	57.7
表示された製薬会社住所の真正性	虚偽の製薬会社住所表示	7	26.9

偽造医薬品 n=26

2. 有意差のあった偽造医薬品の該当項目数

抽出した項目の該当項目数	真正品	偽造医薬品	Fisher の正確確率検定 (P 値)
4 項目以上	77(82.8)	16(17.2)	p < 0.01
5 項目以上	6(42.9)	8(57.1)	

Table 2-4. 調査項目毎の品質不良医薬品出現率(含量試験、含量均一性試験、溶出試験の内、何れか1つでも不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合)

項目	良品 (%)	不良品 (%)	Fisherの 正確確率検定 p値	
剤形	カプセル剤	66(41.0)	95(59.0)	p<0.01
	錠剤	743(76.2)	232(23.8)	
	注射剤	44(86.3)	7(13.7)	
放出性	腸溶性製剤	34(29.1)	83(70.9)	p<0.01
	普通製剤	772(76.1)	243(23.9)	
	徐放性製剤	3(75.0)	1(25.0)	
	注射剤	44(86.3)	7(13.7)	
生産国	国産品	158(65.3)	84(34.7)	0.013
	輸入品	695(73.5)	250(26.5)	
購入地域	Phnom Penh	526(72.0)	205(28.0)	0.95
	その他の地域	327(71.7)	129(28.3)	
	Battambang	64(71.1)	26(28.9)	
	Kampong Speu	72(77.4)	21(22.6)	
	Kandal	96(71.6)	38(28.1)	
	Svay Rieng	46(64.8)	25(35.2)	
	Takeo	49(72.1)	19(27.9)	
購入店舗免許 カテゴリー	販売許可無し	46(78.0)	13(22.0)	0.372
	販売許可有り	807(71.5)	321(28.5)	
	Pharmacy	434(73.9)	153(26.1)	
	Depot A	131(71.2)	53(28.8)	
	Depot B	183(67.8)	87(32.2)	
	wholesaler	59(67.8)	28(32.2)	
包装形態	プリスター	784(71.9)	306(28.0)	p<0.01
	瓶入り	24(55.8)	19(44.2)	
	バラ	1(33.3)	2(66.7)	
	注射剤	44(86.3)	7(13.7)	
容器の開封	開封	262(72.2)	101(27.8)	0.9
	未開封	591(71.7)	233(28.3)	
登録番号	未表示	29(63.0)	17(37.0)	0.182
	表示有り	824(72.2)	317(27.8)	
綴り間違い	無し	852(71.9)	333(28.1)	
	有り	1(100)	0(0)	
空調設備	無し	745(71.4)	299(28.6)	0.323
	有り	108(75.5)	35(24.5)	
ロット番号	未表示	0(0.00)	1(100)	
	表示有り	853(71.9)	333(28.1)	
製造年月日	未表示	27(77.1)	8(22.9)	0.57
	表示有り	826(71.7)	326(28.3)	
使用期限	未表示	0	0	
	表示有り	853(71.9)	333(28.1)	

条件を満たす対象医薬品 n=1187

Table 2-5. 調査項目毎の品質不良医薬品出現率

(含量試験に不適合となった検体を品質不良医薬品とみなした場合)

項目	良品 (%)	不良品 (%)	Fisherの 正確確率検定 p値	
剤形	カプセル剤	486 (86.5)	76 (13.5)	p<0.01
	錠剤	1390 (91.1)	136 (8.9)	
	注射剤	48 (87.3)	7 (12.7)	
放出性	腸溶性製剤	109 (69.9)	47 (30.1)	p<0.01
	普通製剤	1763 (91.4)	165 (8.6)	
	徐放性製剤	4(100)	0(0)	
	注射剤	48 (87.3)	7 (12.7)	
生産国	国産品	466 (89.4)	55 (10.6)	0.803
	輸入品	1443 (89.9)	163 (10.1)	
	不明	15 (93.8)	1 (6.25)	
購入地域	Phnom Penh	1102 (89.7)	127 (10.3)	0.885
	その他の地域	822 (89.9)	92 (10.1)	
	Battambang	93 (86.9)	14 (13.1)	
	Kampong Speu	232 (91.0)	23 (9.0)	
	Kandal	328 (90.1)	36 (9.9)	
	Svay Rieng	68 (86.1)	11 (13.9)	
	Takeo	101 (92.7)	8 (7.3)	
購入店舗免許 カテゴリー	販売許可無し	229 (89.5)	27 (10.6)	0.826
	販売許可有り	1695 (89.8)	192 (10.2)	
	Pharmacy	829 (90.8)	84 (9.2)	
	Depot A	309 (89.8)	35 (10.2)	
	Depot B	464 (88.4)	61 (11.6)	
包装形態	wholesaler	93 (88.6)	12 (11.4)	0.639
	プリスター	1699 (90.1)	187 (9.9)	
	瓶入り	152 (87.4)	22 (12.6)	
	バラ	25 (89.3)	3 (10.7)	
容器の開封	注射剤	48 (87.3)	7 (12.7)	0.825
	開封	720 (90.0)	80 (10.0)	
	未開封	1204 (89.7)	139 (10.3)	
登録番号	未表示	250 (88.3)	33 (11.7)	0.399
	表示有り	1674 (90.0)	186 (10.0)	
綴り間違い	無し	1924 (89.8)	219 (10.2)	
	有り	1(100)	0(0)	
空調設備	無し	1756 (89.7)	201 (10.3)	0.899
	有り	168 (90.3)	18 (9.7)	
ロット番号	未表示	23 (100)	0 (0.00)	
	表示有り	1901 (89.7)	219 (10.3)	
製造年月日	未表示	148 (89.2)	18 (10.8)	0.789
	表示有り	1776 (89.8)	201 (10.2)	
使用期限	未表示	20 (100)	0 (0.00)	
	表示有り	1904 (89.7)	219 (10.3)	

条件を満たす対象医薬品 n=2143

Table 2-6. 調査項目毎の品質不良医薬品出現率

(含有率 80%未満が 1 錠でも存在した検体を品質不良医薬品とみなした場合)

項目	良品 (%)	不良品 (%)	Fisherの 正確確率検定 p値	
剤形	カプセル剤	525 (93.4)	37 (6.6)	0.331
	錠剤	1396 (95.0)	74 (5.0)	
	注射剤	51 (92.7)	4 (7.27)	
放出性	腸溶性製剤	123 (78.8)	33 (21.2)	p<0.01
	普通製剤	1794 (95.8)	78(4.2)	
	徐放性製剤	4(100)	0(0)	
	注射剤	51 (92.7)	4 (7.27)	
生産国	国産品	483 (97.2)	14 (2.8)	p<0.01
	輸入品	1474 (93.6)	100 (6.3)	
	不明	15 (93.8)	1 (6.25)	
購入地域	Phnom Penh	1122 (94.2)	69 (5.8)	0.561
	その他の地域	850 (94.9)	46 (5.8)	
	Battambang	102 (95.3)	5 (4.67)	
	Kampong Speu	235 (94.8)	13 (5.2)	
	Kandal	339 (95.8)	15 (4.2)	
	Svay Rieng	75 (94.9)	4 (5.06)	
	Takeo	97 (91.5)	9 (8.5)	
購入店舗免許 カテゴリー	販売許可無し	246 (96.1)	10 (3.91)	0.304
	販売許可有り	1726 (94.3)	105 (5.7)	
	Pharmacy	821 (94.5)	48 (5.5)	
	Depot A	315 (93.8)	21 (6.3)	
	Depot B	494 (94.3)	30 (5.7)	
	wholesaler	96 (94.1)	6 (5.9)	
包装形態	ブリスター	1732 (94.5)	100 (5.5)	0.903
	瓶入り	162 (94.2)	10 (5.81)	
	バラ	27 (96.4)	1 (3.6)	
	注射剤	51 (92.7)	4 (7.3)	
容器の開封	開封	722 (93.6)	49 (6.4)	0.37
	未開封	1250 (95.0)	66 (5.0)	
登録番号	未表示	264 (94.3)	16 (5.7)	0.66
	表示有り	1708 (94.5)	99 (5.5)	
綴り間違い	無し	1971 (94.5)	115 (5.5)	
	有り	1(100)	0(0)	
空調設備	無し	1801 (94.5)	105 (5.5)	1.0
	有り	171 (94.5)	10 (5.5)	
ロット番号	未表示	23 (100)	0 (0.00)	
	表示有り	1949 (94.4)	115 (5.6)	
製造年月日	未表示	156 (95.1)	8 (4.9)	0.9
	表示有り	1816 (94.4)	107 (5.6)	
使用期限	未表示	20 (100)	0 (0.00)	
	表示有り	1952 (94.4)	115 (5.6)	

条件を満たす対象医薬品 n=2087

Table 2-7. 虚偽の製薬会社住所が表示されていた検体

会社名	偽造	真正性	合計
	医薬品	不明	
GATEWAY PHARMACEUTICALS	3	0	3
SEDAPHARM	0	1	1
SHEN WEI PHARMACEUTICAL. LTD	4	0	4
SHIJIAZHUANG PHARMA. GROUP			
ZHONGNUO PHARMACEUTICAL (SHIJIAZHUANG) CO.,LTD.	0	4	4
合計	7(58.3%)	5(41.7%)	12

数値はサンプル数を示す

Table 2-8. 判定基準に最小含有率を導入した方法によって品質不良医薬品とみなされた検体が存在した製薬会社リスト

No	Name	N	Failed samples %	Taken action by MOH		counterfeit
				Deleteted registration No.	Banned registration of new products	
1	Ambalal Sarabhai Enterprises	2	100	✓		
2	BTO PHARMA	1	100			
3	CCL Pharmaceuticals(Pvt.)Ltd	2	100			
4	DAEWOO PHARM CO.,LTD	2	100			
5	GATEWAY PHARMACEUTICALS	3	100			
6	Kotra Pharma(M) Sdn	1	100			
7	SHEN WEI PHARMACEUTICAL LTD	4	100			
8	Shin Poong Pharm Co. Ltd.	1	100			
9	the ACME Laboratories Ltd.	1	100			
10	Zhangiakon DongFang Pharmaceuticals	1	100			
11	BURGEON PHARMACEUTICALS PVT LTD	4	50.0	✓		
12	FARMALINE CO., LTD.	2	50.0			
13	MARCH PHARMACEUTICAL CO., LTD.	2	50.0			
14	NESTOR PHARMACEUTICALS LIMITED	2	50.0			
15	UNICURE REMEDIES PVT.LTD	2	50.0			
16	Remedica Ltd	7	42.9	✓		
17	Dr. REDDY'S LABORATORIES LTD.	8	37.5			
18	GRACURE PHARMACEUTICALS LTD.	26	34.6			
19	ACI Limited	3	33.3			
20	Fourrts (India) Laboratories Pvt. Limited	6	33.3			
21	GENERAL Pharmaceuticals Ltd.	3	33.3			
22	LINCOLN Pharmaceuticals LTD.	6	33.3			
23	PSA INTERNATIONAL	11	27.3	✓		
24	AJANTA Pharma	20	25.0	✓		✓
25	Khandelwal Laboratories Pvt. Ltd.	4	25.0			
26	PHARMASANT LABORATORIES CO., LTD.	4	25.0			
27	SAMCHUNDANG PHARM.CO.,LTD.	4	25.0			
28	CIPLA LTD	9	22.2	✓		
29	MAXTAR BIO-GENICS	5	20.0			
30	PT KALBE FARMA Tbk.	5	20.0			
31	SHIJIAZHANG PHARMA. GROUP ZHONGNUO	15	20.0	✓		
32	Emcure PHARMACEUTICALS LIMITED	21	19.0	✓		
33	Getz Pharma	28	17.9			
34	MIHIKA PHARMACEUTICALS	6	16.67	✓		
35	Amol Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	7	14.29			
36	AXON DRUG PVT. LTD.	7	14.29	✓		
37	Incepta Pharmaceuticals Ltd	7	14.29			
38	ILDONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.	8	12.50			
39	Millimed	16	12.50	✓		
40	Yanzhou Xier Kangtai Pharmaceutical Co Ltd	9	11.11			
41	Troikaa Pharmaceuticals Ltd.	10	10.00			
42	ALICE Pharma	11	9.09			
43	ZEE LABORATORIES	59	8.47			
44	RANBAXY LABORATORIES LIMITED	12	8.33			
45	Lyka Laboratories Limited	40	7.50	✓	✓	
46	BRIGHT FUTURE LABORATOIRES	31	6.45	✓		
47	MEDOCHEMIE LTD	21	4.76			
48	Plethico Pharmaceuticals Ltd	22	4.55	✓		
49	MICRO LABS LIMITED	25	4.00			
50	MEDICAL SUPPLY	219	3.65	✓		
51	Flamingo Pharmaceuticals	83	3.61	✓	✓	
52	EPHAC	129	2.33	✓		✓
53	Bailly Creat	56	1.79	✓		✓
54	PPM	62	1.61	✓		
55	Hovid Bhd	134	1.49	✓	✓	✓

Table 2-9. 品質試験毎の試験実施状況 n=2143

品質試験	実施	実施(判定保留)	未実施
含量試験	2143	3	81
含量均一性試験	1213	91	923
溶出試験	1710	136	381

Table 2-10. 含量試験又は溶出試験に不適合となった検体 n=361

	真正品	偽造品	不明
含量試験には適合したが溶出試験に不適合	80	1	104
含量試験に不適合	76	14	86

Table 2-11. 含量試験又は含量均一性試験に不適合となった検体 n=147

	真正品	偽造品	不明
含量試験には適合したが含量均一性試験に不適合	31	0	28
含量試験に不適合	24	9	55

Table2-12. 有効成分と独自の判定基準による品質不良医薬品率

Active ingredient	含量試験不適合(最小含有率80%未満)			
	total	%	Mfr.	Product
Albendazole	1	2%	1	1
Amlodipine	1	1%	1	1
Amoxicillin	2	1%	1	1
Amoxicillin/Clavulanic acid	7	12%	5	5
Ampicillin	3	3%	2	2
Cefixime	1	2%	1	1
Ceftriaxone	4	7%	3	3
Cefuroxime	8	14%	6	8
Cephalexin	5	5%	5	5
Cimetidine	15	10%	9	9
Clarithromycin	4	4%	3	3
Esomeprazole	19	35%	4	4
Fluconazol	9	16%	7	9
Mebendazole	0	0%	0	0
Metronidazole	3	3%	3	3
Ofloxacin	10	18%	9	10
Omeprazole	14	15%	9	9
Paracetamol	3	2%	3	3
Rabeprazole	0	0%	0	0
Sildenafil	6	8%	2	2
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	0	0%	0	0

赤字: 品質不良医薬品率が高い上位7成分

Table2-13. 有効成分と独自の判定基準による品質不良医薬品率

Name of Manufacturer	不良品率	有効成分	不良品検体 数 /総数
Ambalal Sarabhai Enterprises	2/2(100%)	Clarithromycin	2/2
BTO PHARMA	1/1(100%)	Ofloxacin	1/1
CCL Pharmaceuticals(Pvt.)Ltd	2/2(100%)	Esomeprazole	2/2
DAEWOO PHARM CO.,LTD	2/2(100%)	Ofloxacin	2/2
GATEWAY PHARMACEUTICALS	3/3(100%)	Cimetidine	3/3
Kotra Pharma(M) Sdn	1/1(100%)	Cefuroxime	1/1
SHEN WEI PHARMACEUTICAL. LTD	4/4(100%)	Amoxicillin	2/2
		Ampicillin	2/2
Shin Poong Pharm Co. Ltd.	1/1(100%)	Ofloxacin	1/1
the ACME Laboratories Ltd.	1/1(100%)	Omeprazole	1/1
Zhangiakon DongFang Pharmaceuticals	1/1(100%)	Cimetidine	1/1

赤字: 品質不良医薬品率の高かった上位7成分(Amoxicillin/Clavulanic Acid, Cefuroxime, Cimetidine, Esomeprazole, Fluconazol, Ofloxacin, Omeprazole)

Figure 2-1. 対象とした 2227 検体の薬効別分類

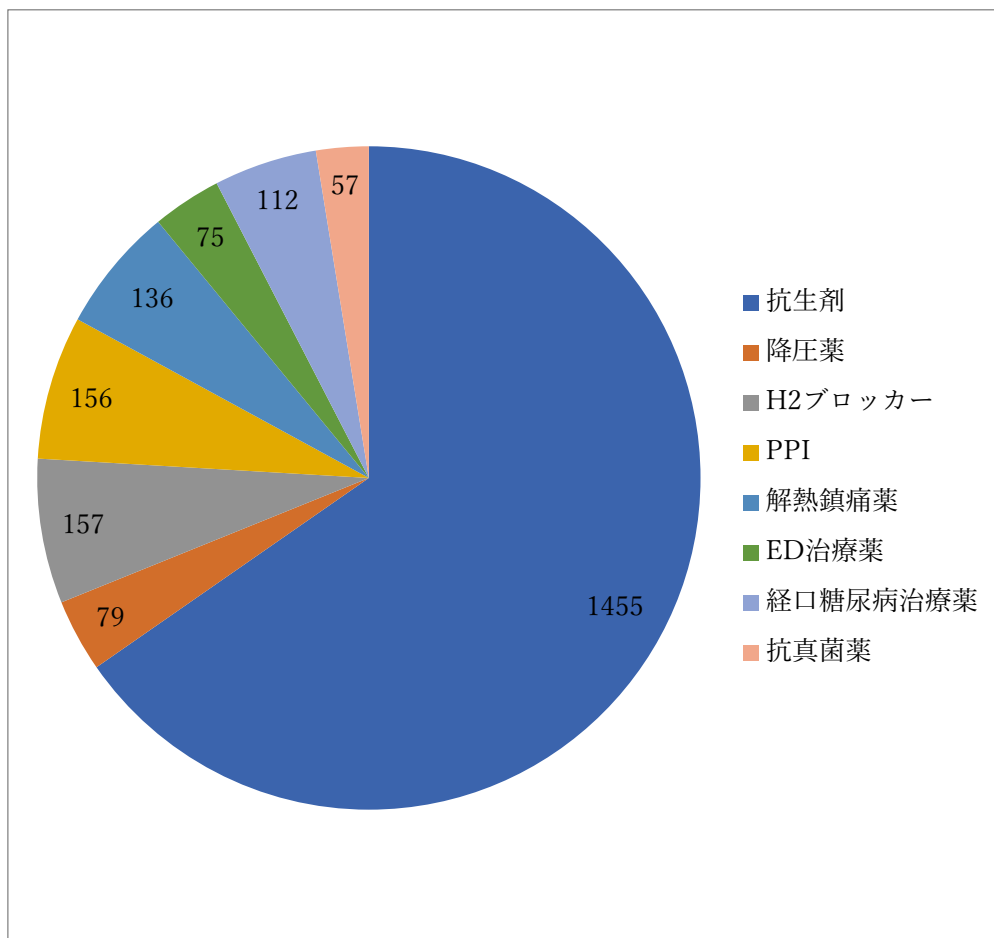


Figure 2-2. 検体を購入したカンボジアの地域

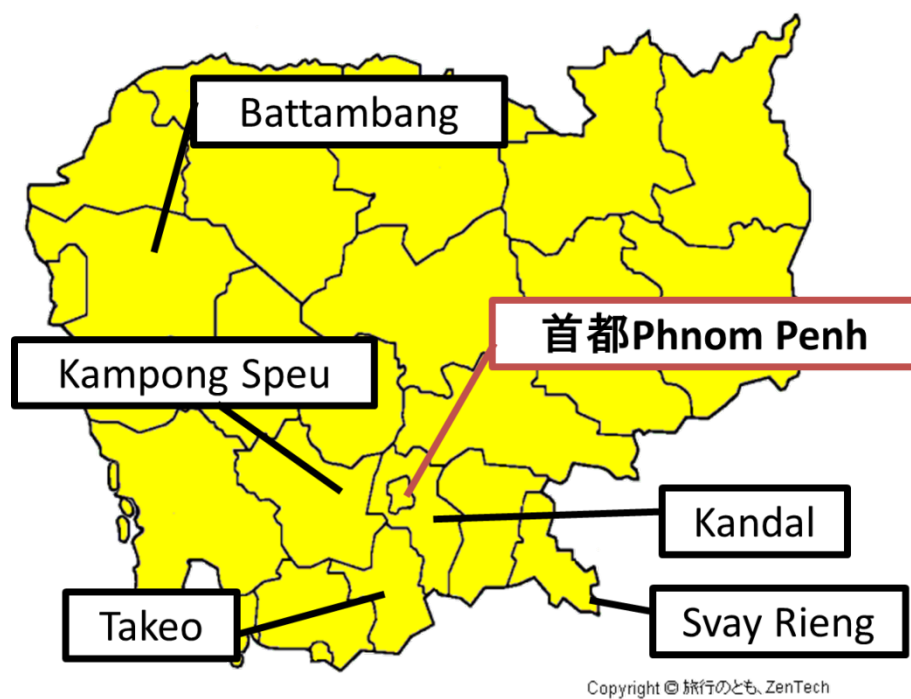


Figure 2-3. 明らかな綴り間違いが発見された検体(Glenmark 社 Cefixime)

3) Photos of the sample

We found misspellings on the bottle.



Lot No : 976213
Mfg Date : 11/2009
Exp Date : 10/2011



Figure 2-4. 質問紙を送付したが住所誤りの為、返送されてきた検体(GATEWAY PHARMACEUTICALS 社 Cimetidine)



Unable to Deliver

<input type="checkbox"/> No such street/number	<input type="checkbox"/> Left address
<input type="checkbox"/> Insufficiently addressed	<input type="checkbox"/> Refused
<input checked="" type="checkbox"/> Unknown at address	
<input type="checkbox"/> Other _____	

Figure 2-5. 偽造医薬品の可能性が高いと抽出された調査項目と偽造医薬品検出率の関係

偽造医薬品における、抽出された調査項目の該当数と検出率

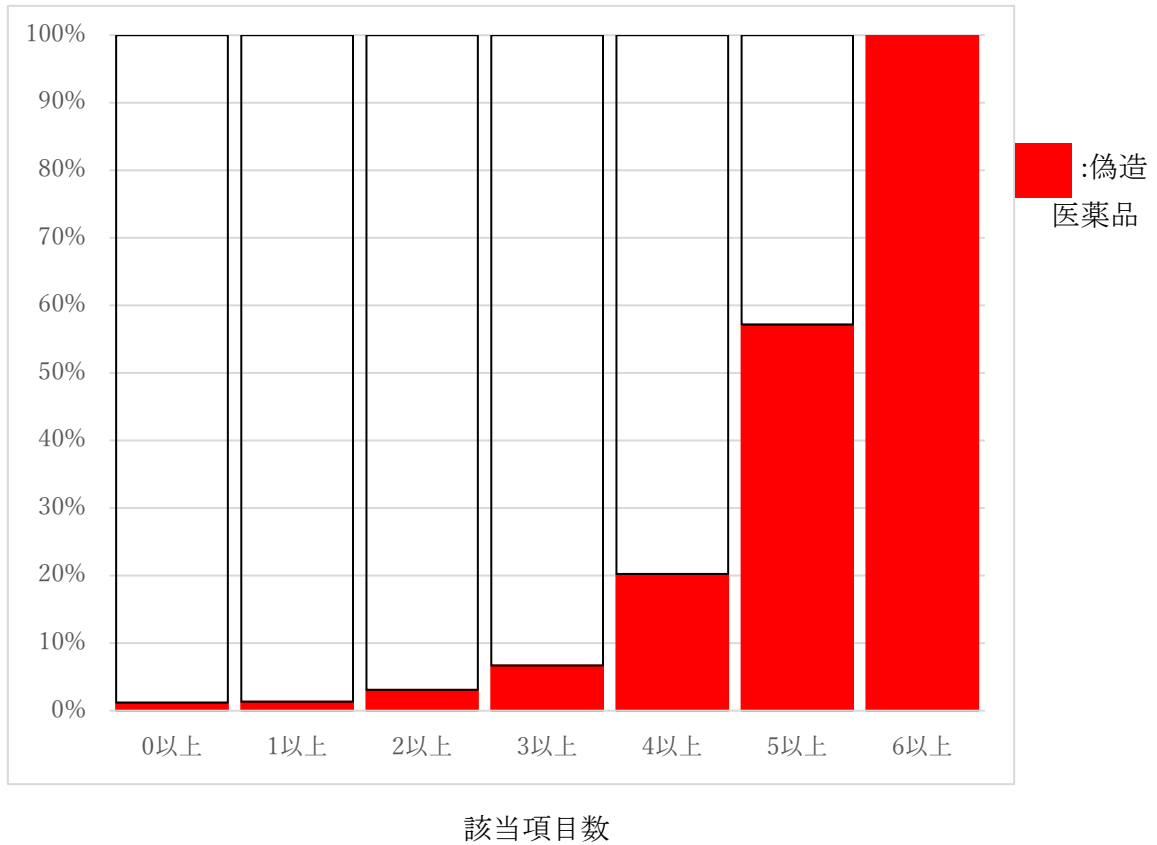
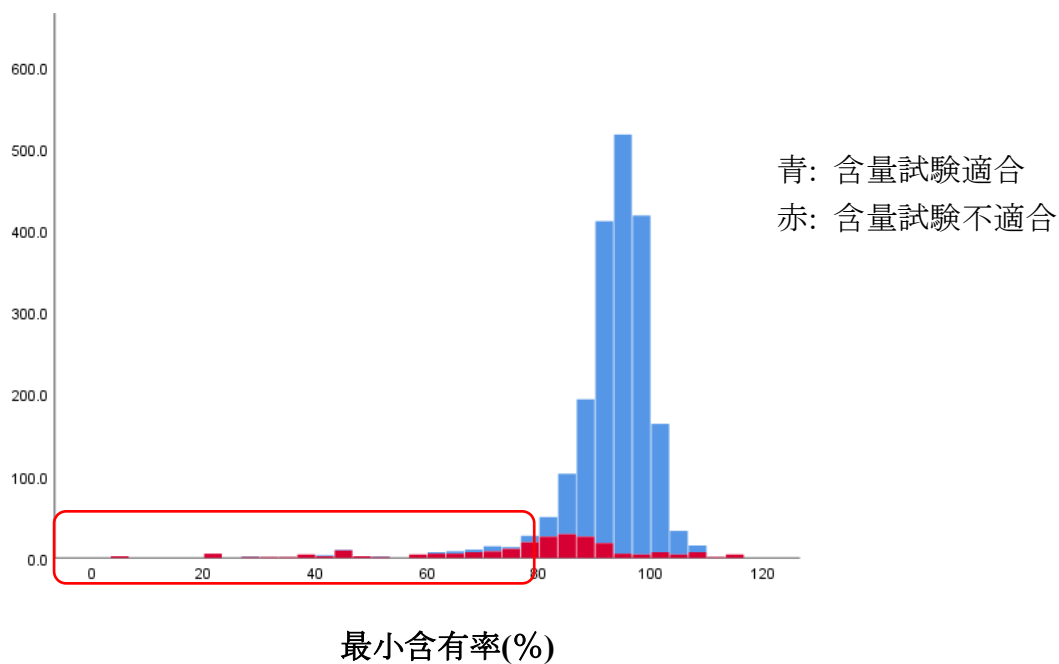


Figure 2-6. 含量試験結果で色分けした最小含有率の分布(n=2143)

1. 対象医薬品の含量試験結果の分布を最小含有率で表したヒストグラム



2. 最小含有率 0~80%を拡大して示したヒストグラム

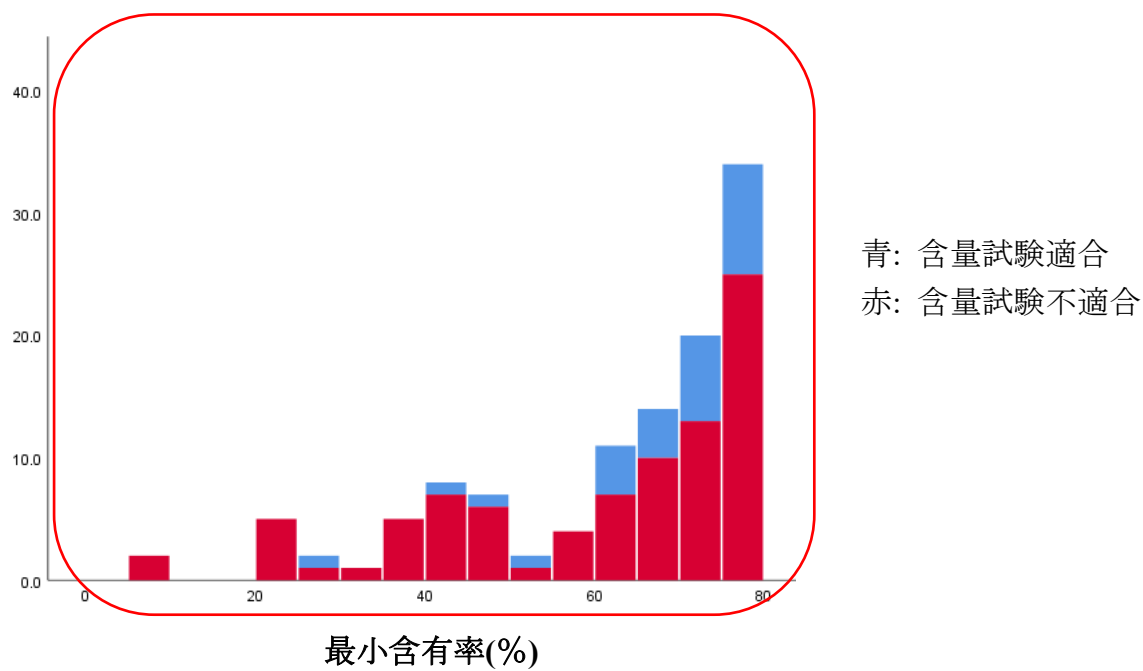
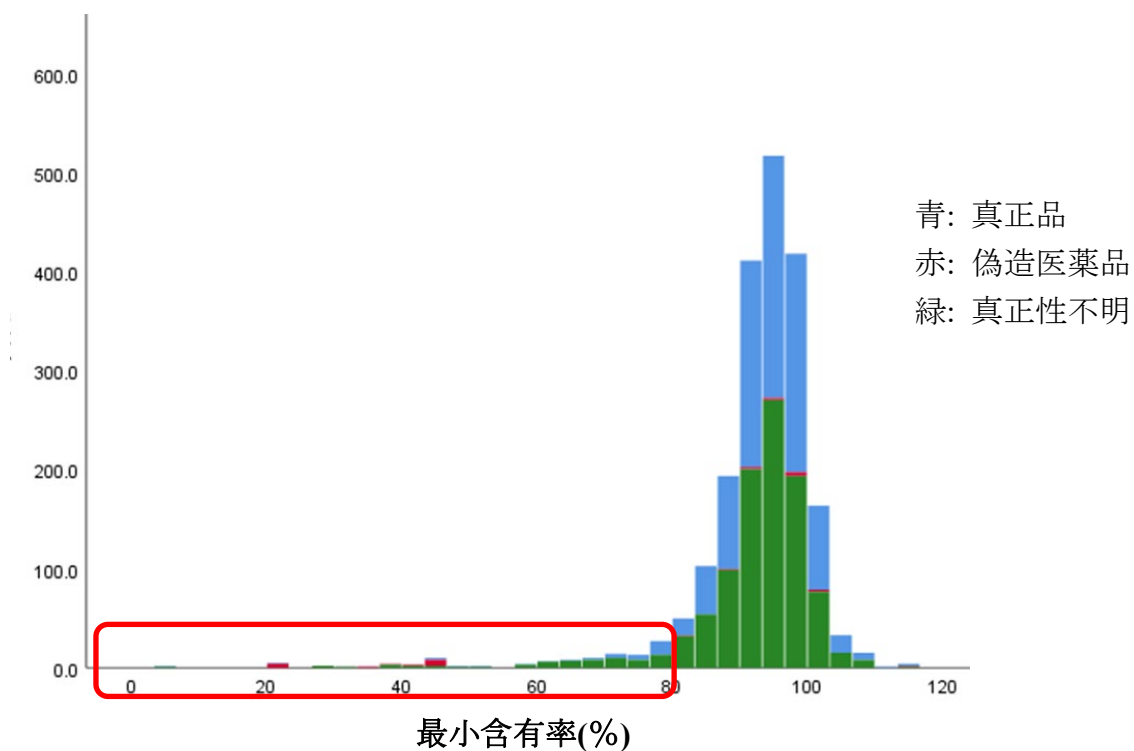


Figure 2-7. 真正性で色分けした最小含有率の分布(n=2143)

1. 対象医薬品の真正性の分布を最小含有率で表したヒストグラム



2. 最小含有率 0~80%を拡大して示したヒストグラム

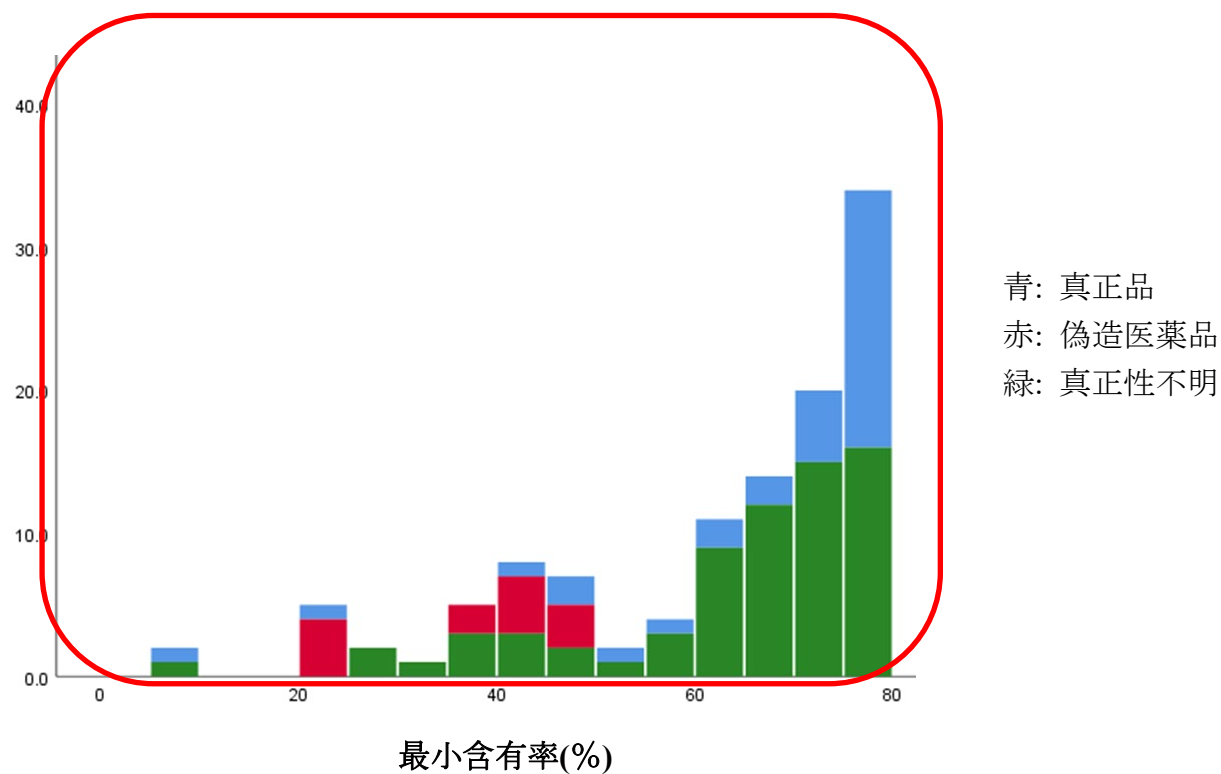
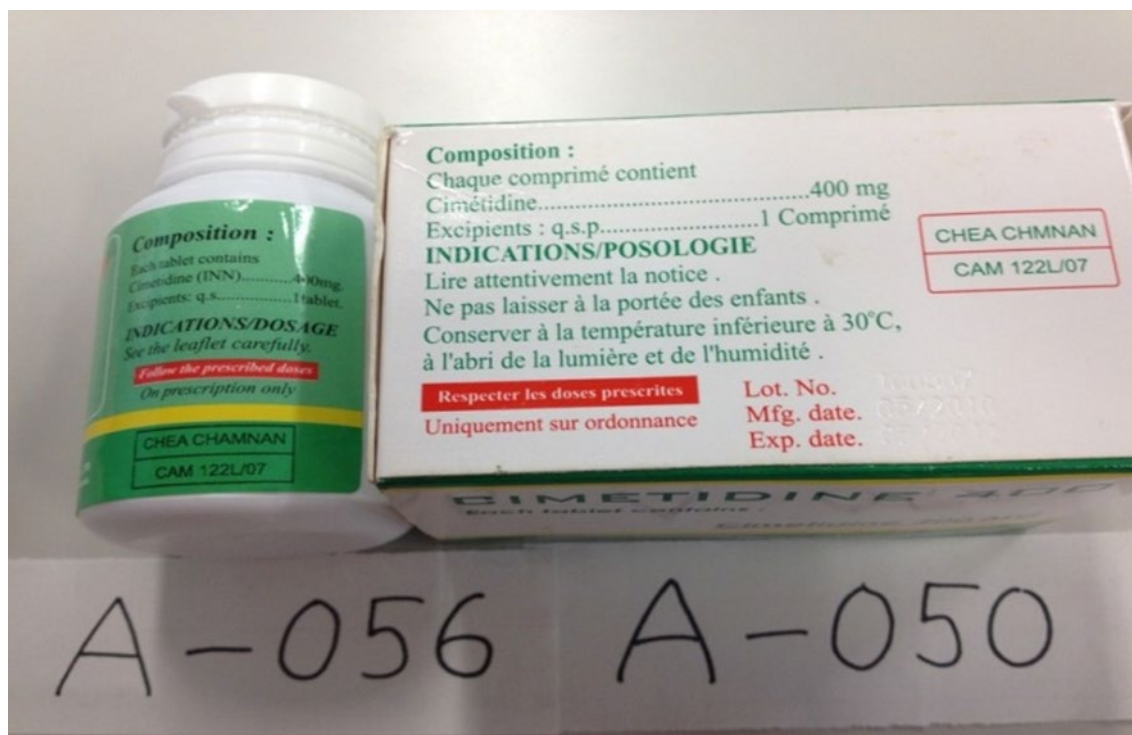


Figure 2-8. 綴り間違いが疑われた検体(CHEA CHAMNAN 社 Cimetidine)



第3章

NIRによるケミカルイメージングを用いた、ロキシスロマイシン錠の溶出不良の原因追及

概要

【背景】

品質不良医薬品ならびに偽造医薬品の蔓延が世界的な問題となっており、特に LMIC での蔓延が問題となっている。以前、同じ有効成分を含む錠剤の中には、錠剤の含量が同等であっても溶出に大きな違いがある錠剤があることを発見した。この研究では、近赤外ケミカルイメージング(NIR-CI)を使用してロキシスロマイシン錠剤の溶出不良の原因を調査するため、錠剤の内部構造を視覚化した。

【方法】

LMIC で収集されたロキシスロマイシン錠剤と参照として、先発医薬品の Rulid®を、分析のために平面をカットし、NIR を照射した後、NIR スペクトルデータを正規化し、主成分分析を実行して錠剤の内部構造の画像を作成した。

【結果・考察】

Rulid®の場合、スコアの低いスペクトルと高いスペクトルの差は小さく、成分の凝集は観察されなかった。しかし、一部の LMIC で製造されたロキシスロマイシン錠ではスコアに大きな違いが見られ、成分の分布の不均一性と凝集が観察された。さらに、コーンスターチやステアリン酸マグネシウムなどの一部の医薬品添加剤の NIR スペクトルを比較することにより、凝集している部分の成分が明らかになった。

【結論】

NIR-CI の結果は、いくつかの添加剤が大きな凝集体として存在することを示した。これは、成分がロキシスロマイシン錠剤内で均一に混合されておらず、これが溶出不良の一因となっている可能性が示唆された。

1. 背景

世界中で、必要な医療品が手に入らない事例がある。適切な医薬品が手に入らない主な要因の 1 つは、品質不良医薬品(Substandard medicines)ならびに偽造医薬品(Falsified medicines)の存在である。品質不良医薬品および偽造医薬品(Substandard medicines and Falsified medicines, 以下 SFM)はさまざまな地域で発見されており、その影響として健康被害だけでなく経済的損失も引き起こす。この問題は、医薬品のサプライチェーンがますますグローバル化するにつれて悪化する。

持続可能な開発目標 3.8(SDGs)に記載されている国民皆保険(Universal Health Coverage, UHC; Good Health and Well-being)は、医薬品の品質を保証せずに達成することはできないと、国家元首と WHO は指摘している。多くの国、特に LMIC では、医薬品規制当局、製薬会社、および研究者が SFM の流通を防ぐのに苦勞している(Lon et al., 2006; Amin et al., 2007; Gaudiano et al., 2007; Khan et al., 2010; Khan et al., 2011a; Khan et al., 2011b; Binagwaho et al., 2013; Yoshida et al., 2014; Otte et al., 2015; Yong et al., 2015; Kakio et al., 2017; Petersen et al. 2017; Khuluza et al., 2017; Kakio et al., 2018; Pisani et al., 2019; Taberner et al., 2019; Sakuda et al., 2020; Schäfermann et al., 2020)。しかし、SFM による有病率は現在世界的に増加しており、特に LMIC では SFM の割合が医薬品市場の 10.5% に達している(WHO, 2018)。

LMIC では添加剤に関する情報は開示されていない。品質試験、特に溶出試験は、溶出性の低い錠剤が不適切な薬物治療につながる可能性にもかかわらず、しばしば実施されなかった。実際、私たちが実施した LMIC の実地調査では、品質不良医薬品、特に溶出性の低い医薬品が高い率で検出され、現地では溶出試験が行われないことが多いことが判明した(Yoshida et al., 2015)。また、含量が不足している錠剤だけでなく、含量が入っているにもかかわらず、溶出不良のため品質不良医薬品となる医薬品の存在が確認された。

品質不良医薬品の製造と流通には多くの要因が関係している可能性がある。しかし、これらの問題は一般的に LMIC の「技術力の弱さ」に起因しているため、品質不良の医薬品の改善に寄与するプロセスの特定と改善に向けた進展はほとんどない(WHO, 2018)。

LMIC で一般的に製造される医薬品の品質試験方法は薄層クロマトグラフィーと呈色で確認する試験であり、これらの品質試験で医薬品有効成分(API)の含有量を確認できたとしても、一般的に溶出試験は行われていなかった。GPHF-Minilab は、たびたび LMIC で利用される機器であり、崩壊試験を行うことはできるが、溶出試験は行えない

(Petersen et al., 2017; Lalani et al., 2017)。LMIC で錠剤の溶出不良が頻繁に発生する共通の理由がある可能性がある(Islam et al., 2017; Rahman et al., 2017; Sakuda et al., 2020)。錠剤の溶出不良の原因をケミカルイメージングなどの最新の技術を応用して特定できれば、製造工程を改善する方法を検討することができる。

ケミカルイメージングは、多くの技術で使用されている概念であり、サンプル平面上の各ピクセルの化学情報を分光学的に測定し、それを位置情報と組み合わせることで画像を形成するものである。医薬品の錠剤の表面をケミカルイメージングで画像化すると、含まれている成分の分布が可視化される。これにより、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などの分析技術では測定できない、錠剤中の有効成分と添加剤の分布と混合の均一性に関する情報を手に入れられる。現在、赤外線、近赤外線(NIR)、テラヘルツ波、ラマン分光法などのさまざまな分光技術を使用した顕微分光ケミカルイメージングが主流だが、得られる情報は使用方法によって異なる。ケミカルイメージングは、医薬品内部の構造、成分や添加剤の分布、凝集等を明確に把握でき、ミキシングといった製造工程を確認・理解するための最良のツールの1つと見なされている。近赤外ケミカルイメージング(NIR-CI)を使用して、製剤の設計と工程の欠陥を解明し、医薬品の品質評価に使用したという報告がある(Clarke, 2004; Veronin and Youran, 2004; Koide et al., 2015)。NIR-CIにより医薬品錠剤表面の化学的情報を視覚化、溶出不良の医薬品を検出することが可能となれば、HPLCによる分析で判明した溶出不良の原因を推定することも可能となろう。

ロキシスロマイシン(RXM)は、エリスロマイシンに由来するマクロライド系抗生物質である。2014年に東南アジアのLMICで行った先行研究では、収集したRXMの錠剤の品質はほぼ満足のいくものだったが、収集されたRXMの錠剤の57サンプルから、薬局方の基準を満たさない非常に低い溶出率のサンプルが8つ発見された(Islam et al., 2017)。これらの8つのサンプルは5つの製薬会社から製造されており、溶出不良のパターンは2つあることが示された。つまり、適切な量のAPIが含まれていても、崩壊しないものと、崩壊したものの溶出しないものが存在していた。これらの発見は、溶出不良の原因が複数あることを示唆しており、製剤や製造工程に問題があるのではないかと考えられる。溶出不良の原因を明らかにし、製薬会社にフィードバックすることができれば、状況は改善する可能性があると考えている。

この研究では、先行研究で収集されたRXMの錠剤の溶出不良の原因を調査した(Islam et al., 2017)。また、別の研究では、錠剤中の凝集体が、崩壊の遅延の原因の1つとして特定されていたため、RXM錠剤の溶出不良に寄与する可能性があるかと仮定した(Fukami

et al., 2016)。本研究では、SFM の評価にほとんど使用されていない NIR-CI を使用して、成分の分布が不均一で、凝集の存在している錠剤を特定した。この研究の結果を用いることで、他の品質不良医薬品も特定できる可能性があり、医薬品の品質を改善するための製造工程を明らかにし、LMIC へ伝えることで現地流通医薬品の品質向上が可能となる。

2. 方法

2-1. 対象サンプル、薬品、機材

ほとんどが LMIC の製薬会社である 28 の異なる製薬会社によって作られた RXM の錠剤(n = 57)を、サンプルとして分析した(Table 3-1; Islam et al., 2017)。これらのサンプルのうち、17 個は溶出率が低く、5 個は崩壊が非常に悪い(Table 3-1)。サンプルは銘柄に基づいて、A(A044)、B(B038)、C(A048、B057、および B113)、D(A131)、および E(A049 および B086)とさらにコード化された。他のサンプルコードは Table 3-1 に示した通り E~Z ならびに a,b,c,fr である。なお、A と a、B と b、C と c に関連はない。B と同じ製薬会社のサンプルで追加試験を行わなかったものは B' とした。RXM の日本における先発医薬品である Rulid®錠 150mg(Sanofi K.K.、東京、日本)を標準製剤として使用した。

RXM の標準品は、The United States Pharmacopeia Convention(Rockville, MD, USA)から購入した。ステアリン酸マグネシウム(富士フィルム和光純薬株式会社、大阪、日本)、コーンスターチ(吉田製薬株式会社、東京、日本)、ラクトース(日井子製薬株式会社、富山、日本)およびリン酸水素カルシウム(富士フィルム和光純薬株式会社、大阪、日本)を添加剤の標準品として使用した。

脂肪酸分析キット(長鎖/短鎖脂肪酸分析用 YMC-Pack FA、株式会社 YMC、京都、日本)、ステアリン酸マグネシウム(Mg-St)、およびマルガリン酸の標準品(Nacalai Tesque, Inc., Kyoto, Japan)を Mg-St 含有量の測定に使用した。

2-2. サンプル調製

NIR を照射し内部の状態を観察するためには平らな面が望ましいので、RXM のサンプルを、EM Trim(Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)によって錠剤を平らに削った。

2-3. NIR-CI

RXM 錠剤は、NIR-CI によって測定され、先行研究(Koide et al., 2015)で用いられている測定に従って実行した。具体的には、ラインスキャンケミカルイメージングシステム

である Spotlight400(Japan PerkinElmer, Inc., 横浜、日本)を使用して、サンプルの NIR スペクトルを取得した。測定は波数範囲 7600–3600 cm^{-1} 、波数分解能 16 cm^{-1} 、積算回数 4 回、測定間隔 25 $\mu\text{m} \times 25 \mu\text{m}$ の条件で行った。バックグラウンドは、反射率の標準として金の鏡を使用し、錠剤の断面の約 4 mm \times 4 mm(約 25,000 ピクセル)の領域で測定した。NIR のスペクトルデータは標準化され、画像は Isys chemical imaging software(version 5.0; Malvern Instruments, Ltd., Worcestershire, U.K.)を使用した主成分分析(PCA)のスコアに基づいて生成された。サンプルの錠剤で使用されている添加剤が不明であったため、PCA を使用して NIR スペクトルから情報を抽出した。NIR スペクトルの PCA 結果は、赤と青の間の色相飽和値を示している。画像の赤い領域は高い PCA スコア値を表し、青い領域は低い PCA スコアを表す。色の濃淡(コントラスト)が大きいほど、より明確に成分の分布に偏りがあることを表す。成分の分散の均一性は、画像の目視検査によって評価し、色付きの領域のサイズを測定することにより、凝集を評価した。ピクセル座標を選択することで、そのピクセルでスキャンした NIR-CI スペクトルも表示される。

2-4 ラマンケミカルイメージング

ラマンスペクトル測定には LabRAM HR Evolution(堀場製作所、京都、日本)を用いた。測定は、励起波長 532 nm、波数分解能 2 cm^{-1} 、露光時間 2 秒、積算回数 1 回、測定間隔 10 \times 10 μm の条件で行った。得られたスペクトルは Isys5.0(Malvern Instruments)データ解析ソフトを用い、Standard Normal Variate(SNV)によるスペクトル前処理後、各化合物の特異的な散乱ピークを選択し、ピーク高さ法によりイメージ図を作成した

2-5. Mg-St 含有量測定、硬度測定

日本薬局方に準ずる溶出試験で不適合となり、特に溶出率の低かったサンプル(A044、A048、A049、A131、B038、B057、B086、および B113)で、Mg-St の含有率と錠剤硬度の硬度を測定した。これらの測定では、各サンプル 3 錠ずつ試験を行い、PCA を使用して分析した。Mg-St 測定は、YMC Co.,Ltd.(京都、日本)による測定方法で HPLC を用いて行った。脂肪酸分析キットを使用して、Mg-St のカルボキシル基を 2-ニトロフェニルヒドラジンに変換し、紫外線(UV)および可視領域で高感度の検出ができるようにした。HPLC 分析は、UV 検出器(2487, Waters Corporation, MA, USA)を備えた HPLC システム (Alliance 2695, Waters Corporation, MA, USA)ならびに YMC-Pack FA(4.6 mm \times 250 mm, YMC Co., Ltd., Kyoto, Japan)を使用して実施した。カラムオーブンは 35 $^{\circ}\text{C}$ に保ち、移動相は、希塩酸溶液(pH 4~5)とアセトニトリル(15 : 85, v/v)の混合物を用いた。注入量は

30 μ L、流速は 1.2mL / min で、標識された Mg-St の検出波長は 230 nm だった。内部標準としてマルガリン酸を添加し、1錠につき分析を 3 回おこなった。

錠剤の硬度は、デジタル硬度計(KHT-40、藤原科学株式会社、東京、日本)を用いて測定した。

2-6. 統計分析

SPSS Statistics version 25(IBM Japan、東京、日本)を使用してデータを分析した。比率の差の検定にはフィッシャーの直接確率検定を用い、平均値の多重比較にはボンフェローニの多重 t 検定を用いた。p 値が 0.05 未満の場合、統計的に有意であるとみなした。

3. 結果

3-1. 錠剤内の凝集物の観察

NIR-CI をカンボジアでのサンプリングで入手した RXM 57 サンプルと日本で使用されている Rulid(標準製剤)に対して行った。直径が 10 ピクセル以上の色の集合体が画像にみられたものを不均一とみなした。Figure 3-1 に、すべてのサンプルについて NIR-CI から取得した第一主成分の画像を示した。標準製剤と 3 つのサンプル(A137、B013、B063)では、赤または青で示された部分は 10 ピクセルより大きいものではなく、均一に分散していたが、他の 54 個のサンプルに 10 ピクセルを超える凝集が現れた。ただし、不均一と考えられるサンプルにおいて、凝集部とその他の部分との NIR スペクトルを比較し、スペクトルにも違いが存在することを確認しなければ成分の分散が不均一とは言い切れない。標準製剤では、PCA スコアの高い赤の部分と低い青の部分の NIR スペクトルの差が小さいため、成分の分散が均一であると解釈された(Figure 3-2)。A041、A100、B102 では、赤の部分と青の部分のスペクトルの差が小さく、サンプルの準備の際の平らな面の切り出しによる表面の線が画像に現れた。A012、A017、A019、A020、A053 のサンプルは凝集しているように見えたが、凝集している部分と他の部分の NIR スペクトルにほとんど違いは見られず、成分の凝集も見られなかった(Figure 3-3)。Rulid®(B107)では、大きな青い部分が見られたが、青い部分と赤い部分の NIR スペクトルの違いは小さかった。この色の違いは相対的なものであり、成分の分布は実質的に均一であると解釈した(Figure 3-4)。C001 と C003 のサンプルでは、赤と青の比較的大きな部分が観察されたが(Figure 3-1)、NIR スペクトルの差も小さく、均一だった。しかし、これら以外の 43 サンプルで、PCA スコアによってスペクトルに大きな違いが見られ、成分が不均一であり、成分の凝集している部分があると考えられた。溶出不良と凝集体

の有無との間に関係は観察されなかった(Table 3-2)。サンプル数が不足しているため、崩壊と凝集体の有無の関係を分析することはできなかったが、凝集が観察されなかったサンプルでは、本研究において溶出不良は見られなかった。

3-2. 凝集物の調査

画像のうち凝集部分の NIR スペクトルを、RXM および主な添加物のスペクトルと比較することにより、凝集した成分を確認した。RXM と Rulid®に含まれる主要な添加剤の NIR スペクトルを Figure 3-5 に示す。A008 において、凝集部分の NIR スペクトルは、それぞれスターチと Mg-St の NIR スペクトルと同様とみなせた。Mg-St に特有のピークが現れる 4256 cm^{-1} の画像は、Mg-St の凝集ならびに分散状態を示している(Figure 3-6)。同じように、他のサンプルの各凝集成分を確認した。特に A008、A049、B017 では、Mg-St とコーンスターチの比較的大きな凝集が見られた。凝集として最も多くみられた成分は RXM(35 サンプル)であり、次にコーンスターチ(24 サンプル)、Mg-St(17 サンプル)、およびラクトース(5 サンプル)であった。2つのサンプル(A083 および C001)で見つかった凝集部分の NIR スペクトルは、RXM、コーンスターチ、Mg-St、またはラクトースの標準スペクトルと類似しておらず、RXM やコーンスターチ、ラクトースとの混合物と思われた。ラクトースの凝集があったサンプルのうち、4 サンプル(A006、B001、B073、B088)でラマンケミカルイメージングによりリン酸水素カルシウムが混合されていると判明した(Figure3-7)。溶出不良を RXM、コーンスターチ、Mg-St、またはラクトースの凝集体の有無と比較した結果、コーンスターチの凝集体の存在と溶出不良との間に有意な関係が示された(Table 3-3)。崩壊不良については、どの成分の凝集体とも関係は見られなかった(Table 3-4)。

3-3. Mg-St 含有率と硬度

溶出率の低い 8 つのサンプル(製品 A~E)と標準製剤の Rulid®で検出された Mg-St の含有量を Figure3-8 に示す。8 つのサンプル全てで、凝集体の存在が NIR-CI によって示された(Figure3-1)。NIR-CI では、A044、B113 では Mg-St、コーンスターチ、RXM の凝集体の存在を示したが、その他の 6 つのサンプル(A048、A049、A131、B038、B057、B086)ではコーンスターチと RXM のみの凝集体を示した。8 つのサンプルのうち、3 つ(A048、A049、および B086)には、通常の Mg-St 含有量である 2%を超える Mg-St が含まれていた。製品 C(A048、B057、B113)と製品 E(A049、B086)では、同じ製品でも Mg-St の含有量が均一ではないことが示された。製品 A(A044)、B(B038)、および D(A131)の

錠剤全体の重量に対する、Mg-St 含有量の比率は、標準製剤と比較して有意差はなかったが、製品 C(A048、B057、および B113)および製品 E(A049、B086)は、Rulid®よりも錠剤中の Mg-St 含有率が有意に高かった(ボンフェローニの多重 t 検定、 $p < 0.05$)。

錠剤の硬度測定値を Figure 3-9 に示す。製品 A(A044)、B(B038)、C の一部(A048 および B113)、および D(A131)の錠剤の硬度に有意差はなかった。一方で製品 C(B057)は、標準製剤と比較して有意に高い硬度を示した(ボンフェローニの多重 t 検定、 $p < 0.05$)。同じ製品(製品 C; A048、B057、および B113)でも錠剤の硬度が均一ではなかったことが示された。製品 E(B049 および B086)は、標準製剤と比較して硬度が大幅に低くなった(ボンフェローニの多重 t 検定、 $p < 0.05$)。

4. 考察

本研究では、NIR-CI を用いて、溶出・崩壊不良がみられた RXM 錠内の成分の分散状態を明らかにした。

4-1. 均一性と凝集

Rulid®の標準製剤および RXM サンプルの一部は、NIR-CI 画像の目視観察で成分が分散しており、均一だったが、多くのサンプルでは不均一であり、添加剤と RXM の凝集が観察された。NIR-CI を使用した目視による観察において、3つのサンプル(A137、B013、および B063)は均一に分散していた(Figure 3-1)。他のサンプルでは、直径 10 ピクセルを超える同じ色の領域の存在から、凝集の存在が疑われた(Figure 3-1)。PCA スコアは、同一成分の分布の偏りであってもスコアの違いとして表現されるため、異なる色の部分、特に赤と青の色の部分の NIR スペクトルを比較して、凝集体が実際に存在するかどうかを確認する必要がある。Rulid の標準製剤では、NIR スペクトルは、どの座標でも、画像の青と赤の両方の色の領域でほぼ同じであり、凝集がなく、成分が均一に混合されていた(Figure 3-2)。PCA スコアから直径 10 ピクセル以上の凝集が観察されたが、異なる座標での NIR スペクトルが類似している場合は、凝集ではないと考えられた(Figure 3-3 および 4)。これらの結果は、NIR-CI スペクトルがどの波数のものなのか、どこの座標のものなのかを正しく理解し、解釈することが不可欠であることを示した。データを確認したところ、43 サンプルに凝集が見つかった。

4-2. 凝集物の解明

画像の色付きの部分から得られた NIR スペクトルを、API および添加剤のスペクトル

と比較し、標準スペクトルを使用して、成分が凝集しているかどうかを明らかにした (Figure 3-1)。LMIC では実際の添加剤が不明なことが多いため、API としての RXM、および使用率の高い添加剤であるコーンスターチ、Mg-St、ラクトースについて、凝集の有無を確認した。API と添加剤の分布は、画像内のある座標でのスペクトルを観察し、それを成分の標準スペクトルと比較することによって明らかにした。1つのサンプル(A008)で、複数の凝集成分が見つかったが、これは、不適切な製造工程を示唆している (Figure 3-6)。同じように、赤の部分と青の部分の色のコントラストが高いサンプル (A049、B017)には、添加剤と RXM の凝集体があった (Figure 3-1)。また、ラマンケミカルイメージングによりリン酸水素カルシウムの存在が明らかとなったことから、異なる分光技術を用いて凝集物の成分を明らかにしていくことも必要となる。

4-3. 凝集と溶出、崩壊の関係

さらに、凝集体の存在が溶出および崩壊に及ぼす影響を調べた。その結果、コーンスターチの凝集と溶出不良との間に有意な関係があることがわかり (Table 3-3)、すべての凝集部位を調べたわけではないが、コーンスターチの凝集体の存在が溶出不良の原因である可能性が考えられた。ただし、他の成分の凝集と溶出不良との間に有意な関係はなかった (Table 3-3)。また、今回の対象サンプルでは、凝集と崩壊不良の間に有意な関係はなかった (Table 3-4)。凝集が観察されなかったサンプル (A041、A100、A137、B013、B063、および B102)では崩壊、溶出に問題がなかったため、凝集が溶出不良の原因の一つである可能性がある。また、コーンスターチ等の崩壊剤の凝集があることで、コーンスターチへの水和が妨害され、錠剤全体の崩壊が妨げられたと考えられた。

4-4. 凝集と硬度、Mg-St

サンプルの凝集の NIR 分析では、RXM、コーンスターチ、Mg-St、ラクトース、および未知の成分の NIR スペクトルが検出され、製造工程での不適切な混合または成分の特性によるものによると考えられた。混合時間を延長するだけでは、医薬品の品質を向上させるのに十分でない場合がある。Mg-St などの滑沢剤は、過度の添加または過度の混合のために、錠剤の崩壊/溶出時間の遅延を引き起こすことはよく知られている。この研究では、Rulid®と比較して Mg-St の比率が大幅に高いもしくは等しいサンプルに溶出不良が観察されたため、Mg-St の含有率は、溶出率に影響を与える可能性がある (Figure 3-8)。即ち、溶出率の低いサンプルの Mg-St 含有量にはばらつきがあり、Mg-St の含有量が多いからといって凝集すると予測するのは困難であることを示している。また、粒

子径の大きい原料を使用したために打錠圧力が上昇し、溶出率が低下した可能性もある。ただし、サンプル錠剤の硬度に違いは見られなかったため、この可能性はほとんどないと考えられる(Figure 3-9)。

4-5. その他の可能性

この研究では、成分の均一な分散が標準製剤とカンボジアで収集した Rulid®(B107)で示された(Figure 3-1, Figure 3-2)。先発医薬品を製造する一部の製薬会社では、添加剤を含む原材料の粒子サイズを調整する必要があるが、RXM は難溶性であるため、多くの製薬会社は、粒子サイズを調整せずに原材料を使用する場合があります、そのことが溶出率の低下につながる可能性がある。

その他の可能性としては、原材料の品質が異なり、最終製品に影響を与える可能性がある。高温多湿などの劣悪な保管条件による吸湿は、品質低下の原因の一つと考えられる。ずさんな方法で製造されたと考えられる偽造医薬品において、錠剤に高比重成分が大量に含まれていることが報告されている(Kakio et al., 2018)。RXM の溶出不良は、製造工程が原因である可能性があるため、製薬および環境状況を再考し、製造工程の各手順の適切な監視が必要である。

4-6. 指導と報告の重要性

医薬品は、人々の健康を維持し、病気を予防し、命を救う上で重要な役割を果たす。ただし、SFM の存在は、治療機会の喪失、治療の失敗など、患者個人に重大な不利益をもたらし、生命を脅かす可能性さえある(Rahman et al., 2018)。また、LMIC の一般的な医薬品の市場で低品質の抗生物質が検出されたことも報告している(Yoshida et al., 2014; Islam et al., 2017; Khan et al., 2013; Rahman et al., 2019)。ほとんどの薬は品質に問題なかったが、意図的に改ざんされたものもあれば、意図せずに劣化した薬もあった。また、熱帯諸国での医薬品の不適切な保管と取り扱いが、医薬品の品質の意図しない低下につながる可能性があることも指摘されている(Khan et al., 2013; Newton et al., 2010)。さらに、SFM の存在が抗生物質の不適切な使用を引き起こし、耐性菌を生成させる可能性があることを否定することはできない。RXM は LMIC で広く一般的に使用されており、医薬品規制当局もその品質に注意を払っている。製薬会社が製造する医薬品が満足のいく品質になるように、製薬会社に製造工程を改善するように指導する必要がある。SFM の急増にもかかわらず、医薬品市場で流通している医薬品の製造方法と条件を推測する報告はほとんどない。さらに、ケミカルイメージング技術などの最新技術を応用

し、品質不良医薬品や偽造医薬品の発生原因や製剤工程や原薬などの現地製薬事情との関係を明らかにすることで、改善策を提案することができる。実行可能な対策は、SFMが普及している状況からの脱却を促進するための一つの方法になる可能性がある。医薬品開発の非常に低い成功率を突破し、長い年月と莫大な研究開発費を費やして開発された新薬が品質不良または偽造薬として市場に出た場合、開発者の努力は経済的に失われ、患者の健康を害することになる。

4-7. 本研究の限界

錠剤のコーティングが溶出不良の原因の1つである可能性があることが以前に報告されているが(Lopes et al., 2009; Fukami et al., 2016)、この研究では、RXMの錠剤の表面を削ったため、コーティングの影響は考慮されていない。この研究で分析されたRXMの錠剤には、十分に崩壊するにもかかわらず溶出が不十分なものがあつたために、NIR-CIを使用して錠剤の内部を観察した。NIR-CIスペクトルの分析では、添加剤がわかっている場合は、部分最小二乗法を使用して化学情報を抽出するが、この研究では、日本で販売されているRulidを除いて、添加剤は不明だったために、PCAを使用してNIRスペクトルを分析した。ただし、標準製剤のRulidに存在することが確認できたAPIとしてのRXM、添加剤としてのコーンスターチ、Mg-St、およびラクトースは検出できた。添加剤がわかっているならば、他の成分によるすべての凝集体が特定されたはずである。また、本研究で観察された錠剤の内部構造は、APIや添加剤の分布を確認するのに十分な $25\ \mu\text{m} \times 25\ \mu\text{m}$ のピクセルで測定したが、測定は1つの切断面のみであり、この研究で凝集が観察されなかったサンプルでも、錠剤の切断されていない部分に凝集が存在している可能性がある(Palou et al., 2012)。また、NIR-CIで分析した錠剤は、同じサンプルでも溶出試験で使った錠剤とは異なるため、錠剤ごとに医薬品の品質が異なるサンプルでは異なる結果が得られる可能性がある。この研究の結果は、限られた地域で収集されたRXMの錠剤の分析によって得られたが、他の溶出率の低さが報告されている多くの医薬品の溶出不良原因が共通であるかどうかは明らかではない(Yoshida et al., 2014; Islam et al., 2017)。また、今回のNIR-CIを行ったRXMのサンプルには偽造医薬品が存在していなかったが、NIR-CIによる内部構造の解明が偽造医薬品の鑑別に使用出来るかさらなる検討が必要である。

5. 結論

NIR-CIは、溶出率の低いRXMの錠剤にRXMおよび添加剤の凝集体が存在すること

を明らかにした。これは、成分が均一に混合されていないことを示唆している。また、製造工程の各手順の適切な監視が必要であることも示唆された。使用する原材料と品質を向上させるための監視とガイダンスは、流通している医薬品の品質水準の維持および向上させるのに役立つ。

Table 3-1. サンプル概要

Sample code	Product code	Product country	Dissolution	Disintegration
standard	Rulid	Japan	suitable	disintegrated
A-002	F	India	poor	disintegrated
A-006	G	India	suitable	disintegrated
A-008	B'	Cambodia	poor	disintegrated
A-012	I	India	suitable	disintegrated
A-017	J	Indonesia	suitable	disintegrated
A-019	K	Vietnam	suitable	disintegrated
A-020	L	Korea	suitable	disintegrated
A-041	M	Korea	suitable	disintegrated
A-042	N	Cambodia	suitable	disintegrated
A-044	A	Cambodia	poor	poor
A-048	C	India	poor	poor
A-049	E	Cambodia	poor	poor
A-053	O	Cambodia	poor	disintegrated
A-056	O	Cambodia	suitable	disintegrated
A-063	P	India	suitable	disintegrated
A-077	Q	India	suitable	disintegrated
A-083	R	India	suitable	disintegrated
A-093	S	Pakistan	poor	disintegrated
A-100	M	Korea	suitable	disintegrated
A-102	T	Thailand	suitable	disintegrated
A-113	I	India	suitable	disintegrated
A-115	R	India	suitable	disintegrated
A-122	U	India	suitable	disintegrated
A-125	I	India	suitable	disintegrated
A-131	D	India	poor	poor
A-137	V	Korea	suitable	disintegrated
A-140	B'	Cambodia	poor	disintegrated
B-001	G	India	suitable	disintegrated
B-002	T	Thailand	suitable	disintegrated
B-013	T	Thailand	poor	disintegrated
B-016	I	India	suitable	disintegrated
B-017	P	India	suitable	disintegrated
B-021	O	Cambodia	suitable	disintegrated
B-030	U	India	suitable	disintegrated
B-038	B	Cambodia	poor	disintegrated
B-039	W	India	suitable	disintegrated
B-042	F	India	suitable	disintegrated
B-051	X	India	suitable	disintegrated
B-057	C	India	poor	disintegrated
B-062	Y	India	poor	disintegrated
B-063	Z	Vietnam	suitable	disintegrated
B-073	G	India	suitable	disintegrated
B-074	P	India	suitable	disintegrated
B-086	E	Cambodia	poor	disintegrated
B-088	G	India	suitable	disintegrated
B-090	W	India	suitable	disintegrated
B-092	T	Thailand	suitable	disintegrated
B-094	P	India	suitable	disintegrated
B-102	M	Korea	suitable	disintegrated
B-107	fr	France	suitable	disintegrated
B-108	a	India	suitable	disintegrated
B-113	C	India	poor	disintegrated
B-118	M	Korea	suitable	disintegrated
B-126	I	India	suitable	disintegrated
C-001	b	India	poor	disintegrated
C-003	c	India	poor	poor
PA-003	J	Indonesia	suitable	disintegrated

Table 3-2. 凝集の有無と溶出性、崩壊性との関係

		Number of tablets tested	Absence of aggregation	Presence of aggregation	<i>p</i> value (Fisher's exact test)
dissolution	Suitable dissolution	40	5	35	0.656
	Poor dissolution	17	1	16	
disintegration	Disintegrated	52	6	46	Not applicable
	Not disintegrated	5	0	5	

Table 3-3. 溶出性と凝集した成分との関係

		Number of samples having aggregation				
		RXM	corn starch	Mg-St	lactose	Unknown ingredient
dissolution	Suitable dissolution (n=40)	26	11	9	3	2
	Poor dissolution (n=17)	9	13	8	2	1
<i>p</i> value (Fisher's exact test)		0.553	0.001	0.111	0.629	1.000

Table 3-4. 崩壊性と凝集した成分との関係

		Number of samples having aggregation				
		RXM	corn starch	Mg-St	lactose	Unknown ingredient
disintegration	Disintegrated (n=52)	32	20	14	5	3
	Not disintegrated (n=5)	3	4	3	0	0
<i>p</i> value (Fisher's exact test)		1.000	0.151	0.151	Not applicable	Not applicable

Figure 3-1. 全サンプルの NIR-CI の画像

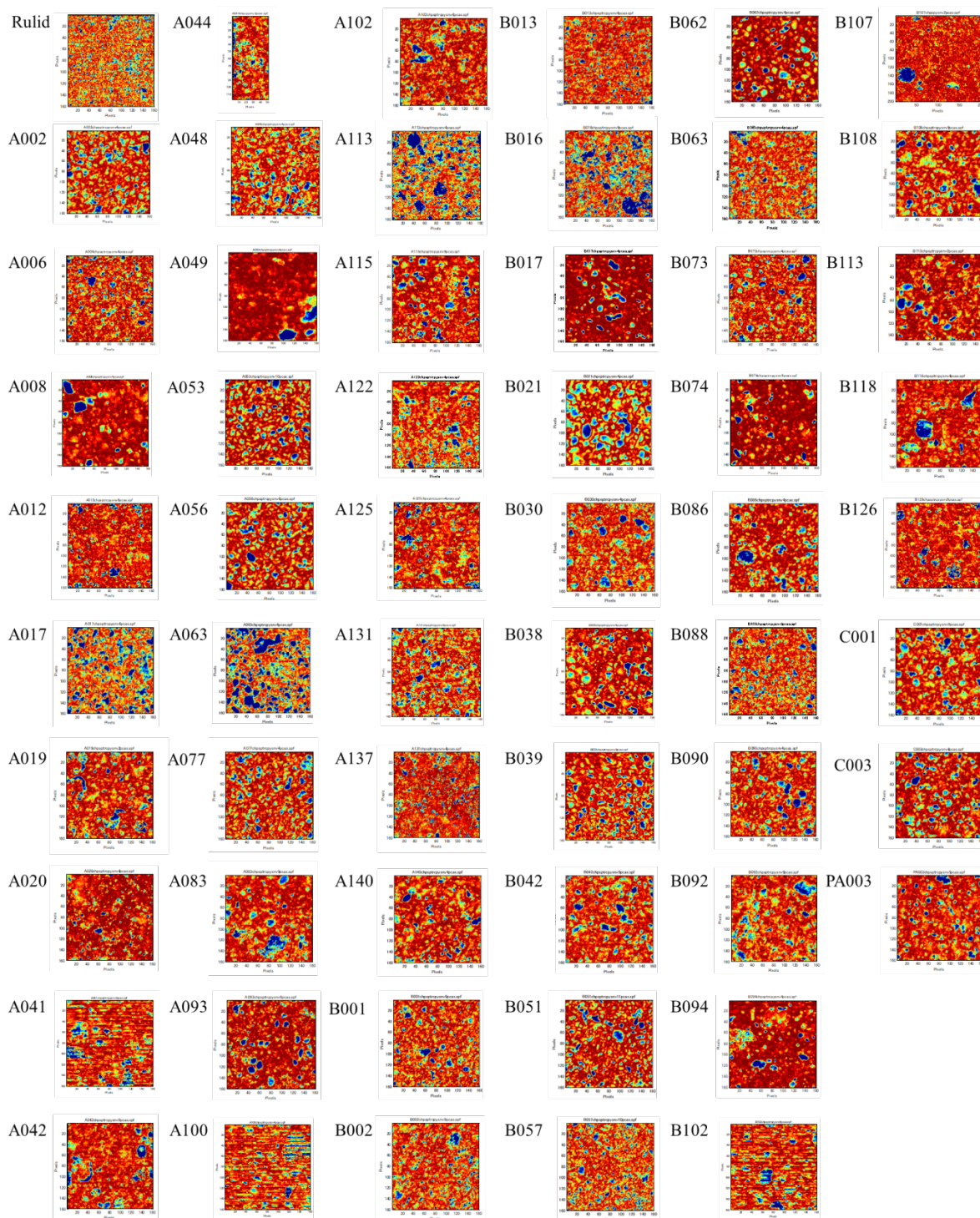
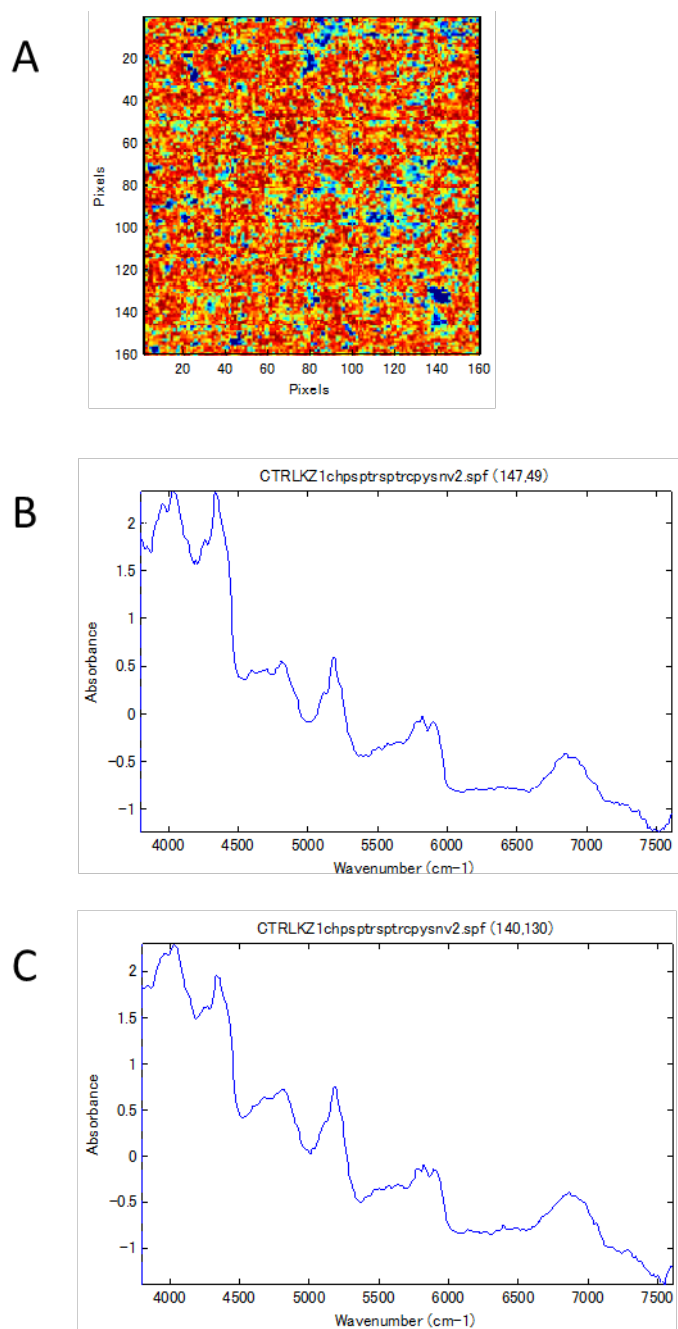
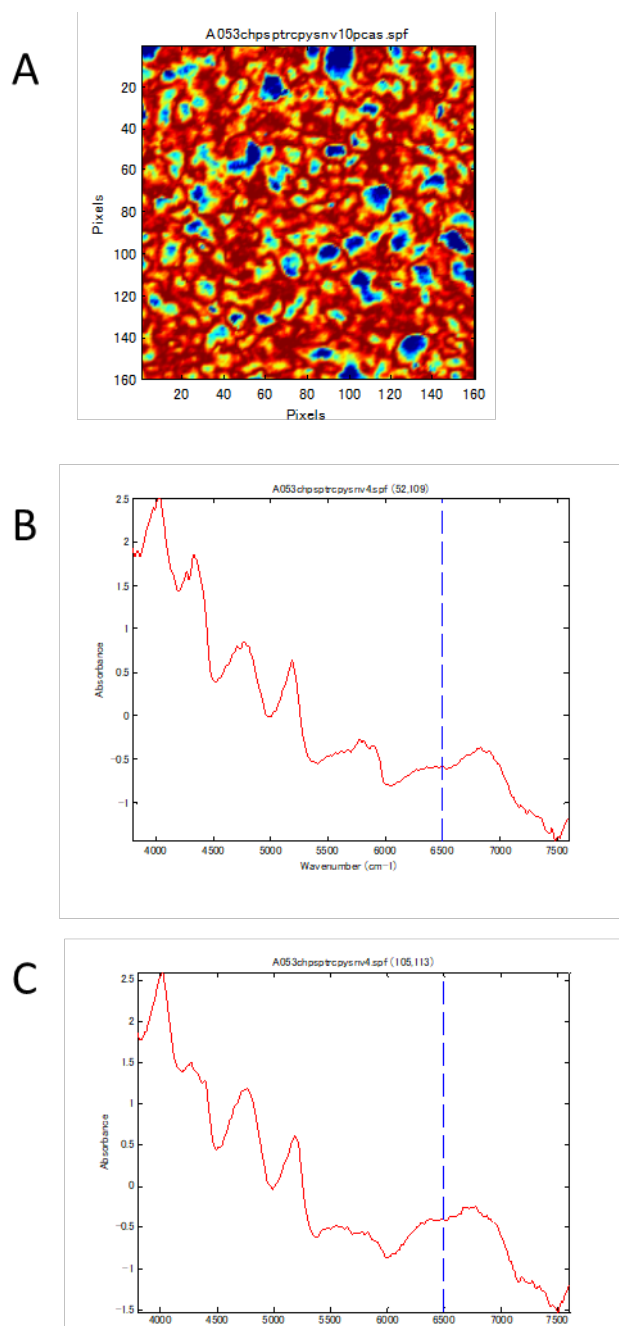


Figure 3-2. Rulid の NIR-CI 画像



- A: 標準製剤 Rulid のケミカルイメージング画像
- B: 赤の部分の NIR スペクトル
- C: 青の部分の NIR スペクトル

Figure 3-3. A053 の NIR-CI 画像

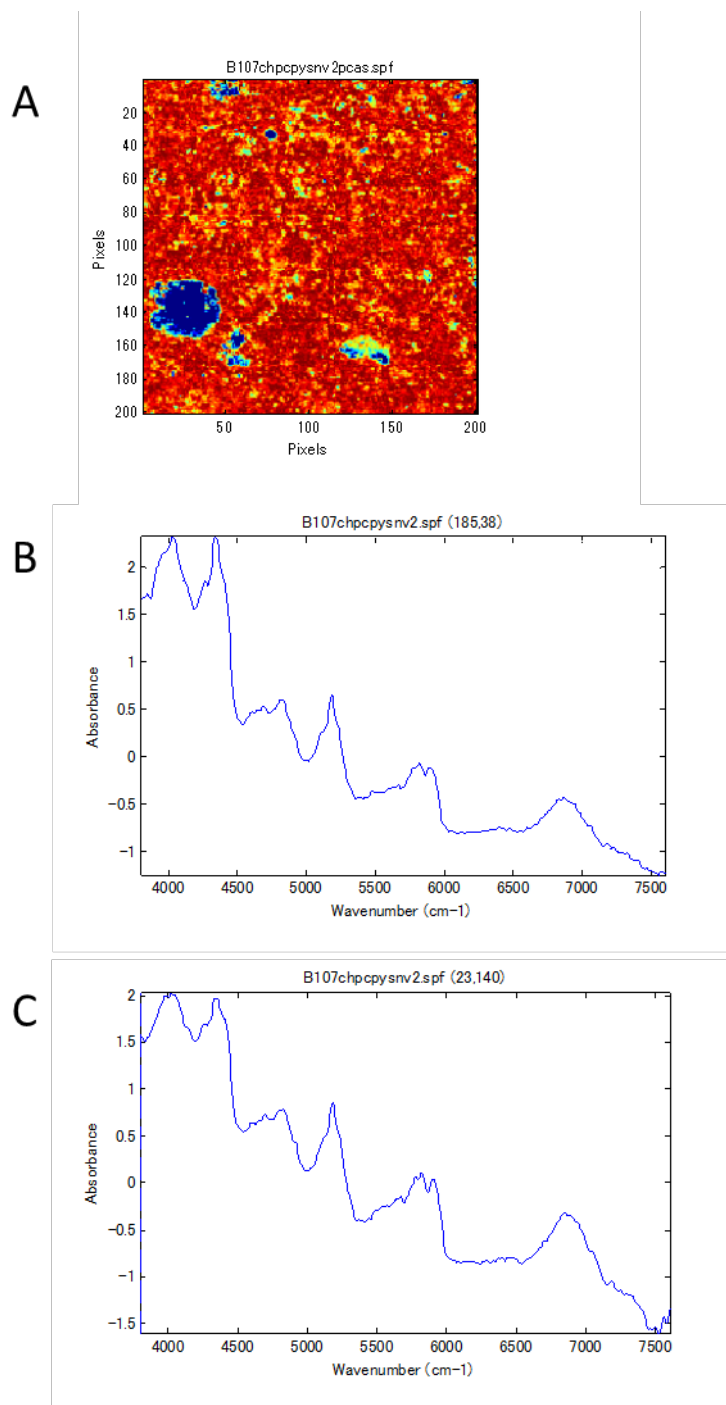


A: A053 のケミカルイメージング画像

B: 赤の部分の NIR スペクトル

C: 青の部分の NIR スペクトル

Figure 3-4. B107 の NIR-CI 画像

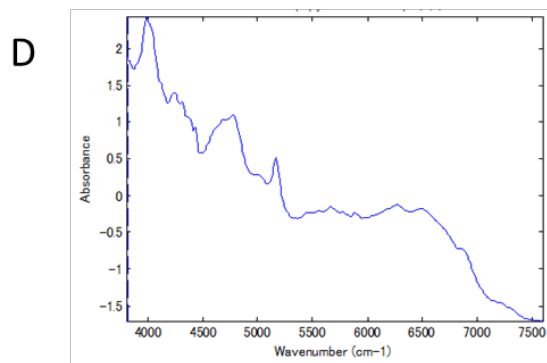
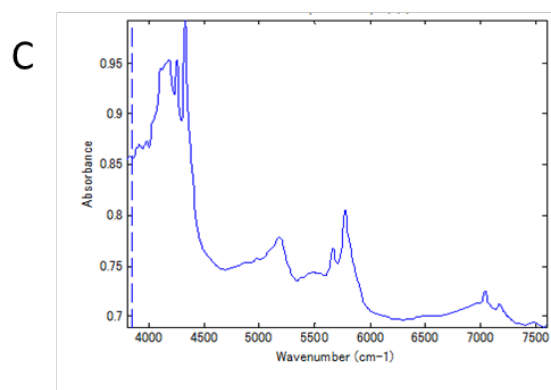
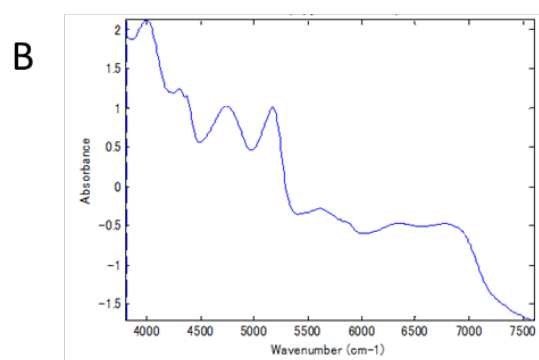
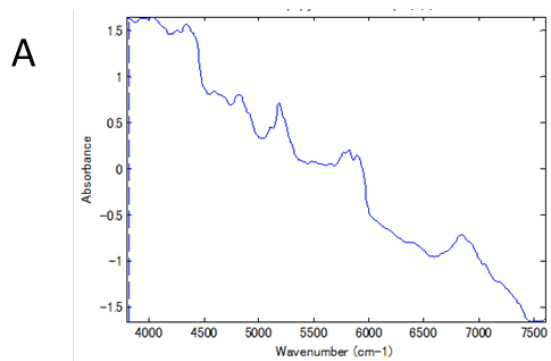


A: B107 のケミカルイメージング画像

B: 赤の部分の NIR スペクトル

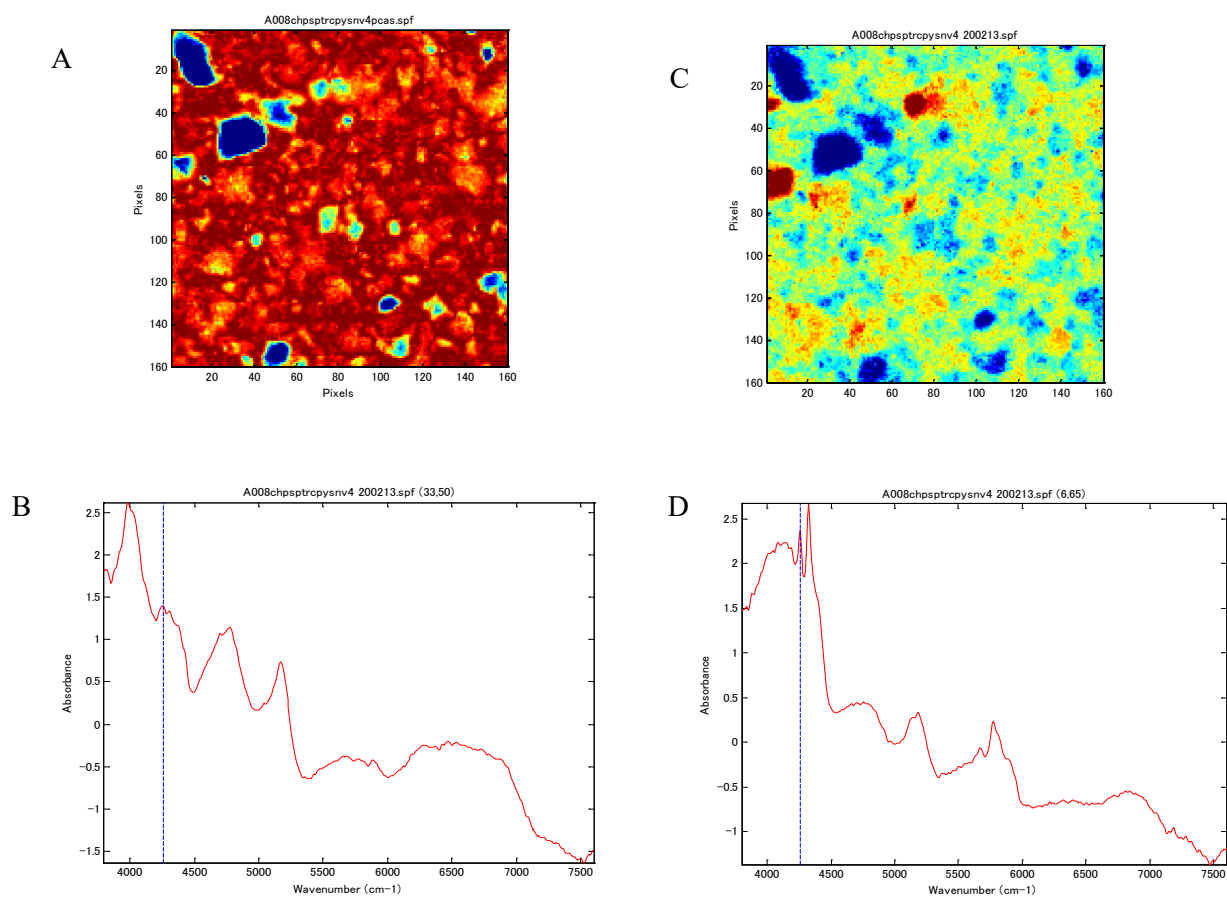
C: 青の部分の NIR スペクトル

Figure 3-5. RXM や主な添加剤の標準スペクトル



- A: ロキシスロマイシン
- B: コーンスターチ
- C: Mg-St
- D: ラクトース

Figure 3-6. A008 の NIR-CI 画像



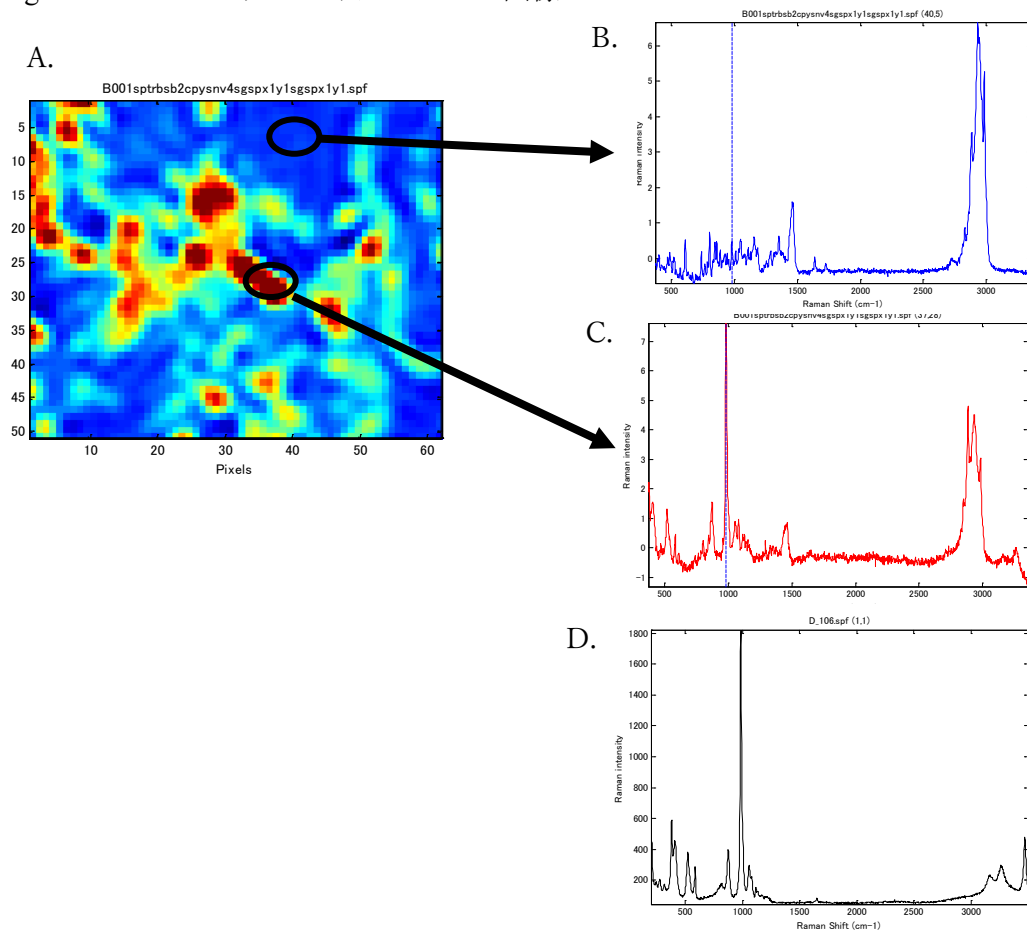
A: A008 のケミカルイメージング画像

B: 凝集部分(33,50)の NIR スペクトル

C: 4256cm-1 におけるケミカルイメージング画像

D: 凝集部分(6,55)の NIR スペクトル

Figure 3-7. B001 のラマンイメージング画像



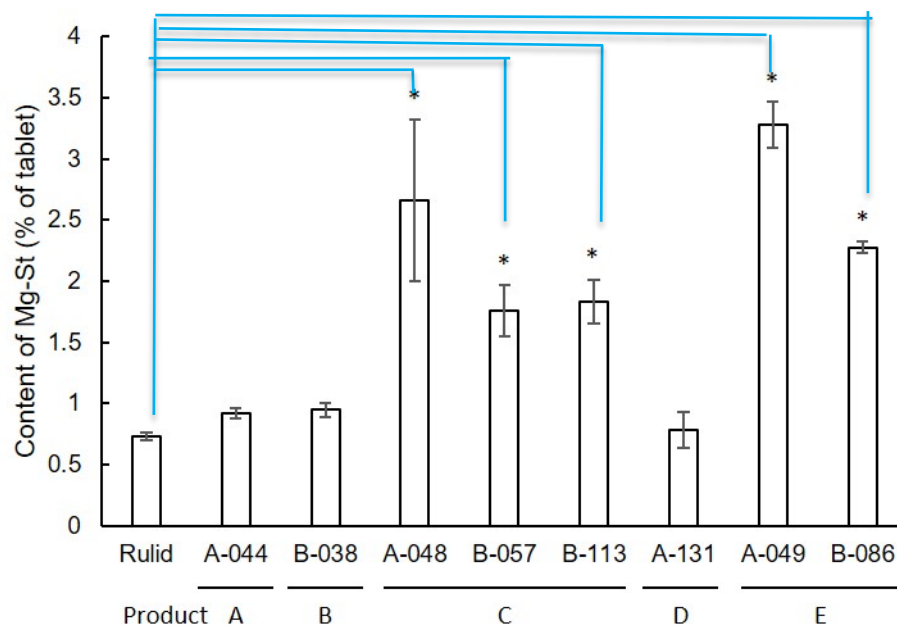
A: B001 のケミカルイメージング画像

B: 青い部分のラマンスペクトル

C: 赤い部分のラマンスペクトル

D: CaHPO₄ の標準スペクトル

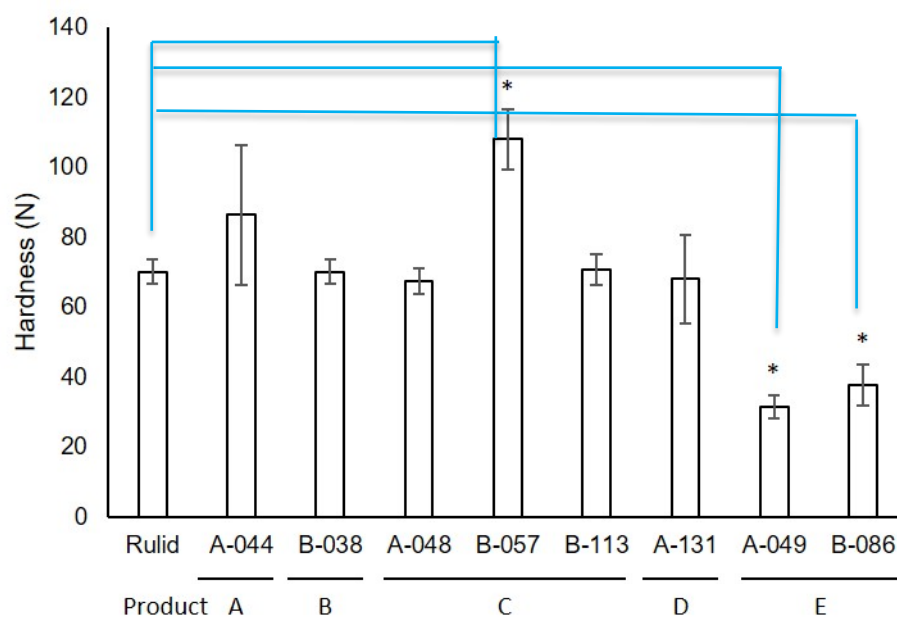
Figure 3-8. Mg-St の含有量



n=3, mean±SD, Rulid vs sample

*p<0.05

Figure 3-9. 硬度測定値



n=3, mean±SD, Rulid vs sample

*p<0.05

第4章

カンボジアでサンプリングしたロキシスロマイシン錠の溶出不良の原因究明

概要

【背景】

発展途上国において偽造医薬品や品質不良医薬品の存在が報告され、保健衛生上の問題となっている。品質不良の一つに、溶出不良がある。固体製剤において、溶出不良が生じている場合、たとえ主薬成分が適正に含有されていたとしても、期待される薬効が得られず、治療機会の逸失に繋がる。特に抗菌薬では、溶出不良が予想される偽造または品質不良抗菌薬の蔓延が耐性菌出現を惹起する恐れがある。本研究は、顕著な溶出不良が観察されたロキシスロマイシン錠について、溶出不良の原因解明を目的として、溶出試験条件や錠剤特性の影響を検討した。

【方法】

カンボジアの Phnom Penh とその周辺州の薬局、Depot-A、Depot-B、卸業者から収集した RXM のうち、溶出率が特に低かった 5 サンプルとロット違いの 3 サンプルについて、溶媒の塩やフィルムコーティングの影響等を調査した。

【結果・考察】

溶出率が特に低かった 5 サンプル(平均溶出率<Q-25%)に関しては、人為的に崩壊させることで溶出性が改善したことから、崩壊性に問題があると考えられた。また標準製剤 (Rulid®) に対し、溶出試験液より高濃度の塩溶液を用いて試験を行うことで崩壊性が低下したことや、溶出率が特に低かった 5 サンプルに対し、蒸留水を用いて試験を行うことで錠剤の崩壊性が向上したことから、塩が崩壊性を低下させる一因となる可能性が示唆された。フィルムコーティングを除去して溶出試験を行っても、崩壊性及び溶出性の向上が見られなかったことから、コーティング層ではなく内部に混合されている添加剤が錠剤の崩壊性や溶出性に影響を与えている可能性が示唆された。

【結論】

本研究の結果、崩壊性に問題のある溶出不良医薬品の存在が明らかとなり、その原因として、使用している添加剤、製薬会社の製造技術やその管理に問題がある可能性が示唆された。今後製薬会社に製造技術・品質管理の向上を提言していく必要があると考える。

1. 背景

現在、多くの発展途上国において偽造医薬品や品質不良医薬品の存在が報告されており、保健衛生上の問題となっている。World Health Organization(WHO)は、偽造医薬品を「故意にまたは詐欺の目的をもって内容や出所・起源に関して誤表示された医薬品」、品質不良医薬品を「認可された医薬品であり、品質基準・規格を満たさない医薬品」と定義している(WHO, 2018)。このような偽造医薬品や品質不良医薬品によって深刻な健康被害が引き起こされる危険性がある。

発展途上国において、薬事制度の脆弱さや、医薬品の供給不足、財源、人材の不足により、偽造医薬品、品質不良医薬品の蔓延が広がっており、WHOは発展途上国に流通する医薬品の30%は品質不良医薬品または偽造医薬品であると推測している(WHO, 2006)。抗菌薬の低濃度での使用により耐性菌が出現することが報告されており(Gullberg et al., 2011)、耐性菌によって引き起こされる感染症の患者は死亡のリスクが高まる(WHO, 2015)。本研究で調査するRoxithromycin(RXM)は14員環マクロライド系の抗菌薬である。日本では1991年に発売が開始された抗菌薬であり、耐性菌の出現も報告されている(Meiling He et al., 2016)。品質不良のRXM製剤の使用により、耐性菌の出現を引き起こす可能性が高まり、患者の健康被害が懸念される。

我々のこれまでの調査・研究において、品質不良医薬品のうち、含量過不足や含量不均一に比べ、溶出不良が多いことが示されている(Khan et al., 2011a; Yoshida et al., 2014; Islam et al., 2017)。特に、RXM錠においては、顕著な溶出不良が認められた。その原因として、第3章では、溶出率の低いRXM錠には、RXMおよび添加剤の凝集体が存在すること、また、一部の溶出不良RXM錠に崩壊性不良が認められることを明らかにした。本章では、成分凝集以外の溶出不良の原因を追究するため、崩壊性、溶出試験液、およびフィルムコーティングがRXM錠の溶出性に及ぼす影響を評価した。

2. 方法

2-1. 対象サンプル

先発品であるRulid®のインタビューフォームを参考に品質試験のプロトコルを作成し、JPまたはインド薬局方(Indian pharmacopeia, IP)に基づいた溶出試験に不適合となったカンボジアで収集したRXM錠57サンプル(Islam et al., 2017)のうち、特に溶出性が悪かった5サンプル(平均溶出率<Q-25%)とロット違いの3サンプルを含めた8サンプルについて原因調査を行うこととした。標準製剤として、Rulid150 mg錠(Sanofi K.K.、東京、日本)についても同じ試験を行った。

2-2. 崩壊性が溶出性に及ぼす影響の検討

不適合サンプルが溶出のどの段階において問題があるか確認するため、錠剤を粉末化、または割砕し、溶出挙動を測定した。粉末化したものに関しては各サンプル 6 錠ずつ、割砕したものに関しては各サンプル 1 錠ずつ測定を行った。

2-3. 溶出試験液中の塩が溶出性に及ぼす影響の検討

薬局方に準じた溶出試験溶液として、4.1 g のリン酸水素 2 ナトリウムと 25.9 g のリン酸 2 水素カリウムを 3 L の蒸留水に溶かしたリン酸緩衝液を用いた。この溶出試験液を用いて溶出試験を行ったものを Control とした。塩溶による溶出性の変化を確認するため、上記の溶出試験液にあらかじめ塩化ナトリウムを 0.005 M となるように加えたものを用いて溶出試験を行った。各サンプル 6 錠ずつ測定を行った。

また、塩の存在により溶出性が変化するか調べるために、溶出試験液にあらかじめ塩化ナトリウム、または塩化カリウムを 0.05 M、0.1 M、0.2 M となるように加えたものを用いて溶出試験を行った。標準製剤を対象に、3 錠で測定を行った。加えて、塩を排除することで溶出性が変化するか調べるために、蒸留水を用いて溶出試験を行った。ロット違いを除いた 5 サンプルに関して各サンプル 3 錠ずつ測定を行った。

2-4. フィルムコーティングが溶出性に及ぼす影響の検討

フィルムコーティングが溶出性に与える影響を確認するため、錠剤のフィルムを除去し、溶出試験を行った。溶出試験液は薬局方に準じた液を使用し、試験 60 分後の溶出率を各サンプル 1 錠ずつ測定を行った。

2-5. 統計分析

比率の差の検定には Student's t-test、全群比較には Tukey HSD を使い、有意水準は 5% で検定を行った。統計解析は SPSS statistics 25 を用いた。SPSS Statistics version 25 (IBM Japan、東京、日本)を使用してデータを分析した。

3. 結果

3-1. 崩壊性が溶出性に及ぼす影響

不適合サンプルを粉末化して溶出試験を行った場合、60 分以内に 80%以上の溶出率が得られた。溶出試験の結果と比較した時、全てのサンプルにおいて有意な溶出率の向

上が見られた(Table 4-1)。不適合サンプルを割砕して溶出試験を行った場合、8 サンプル中 6 サンプルで有意な溶出率の向上が確認された(Table 4-2)。2 サンプルについては割砕時と非割砕時との間に有意な差は見られなかったが、平均溶出率の向上は確認された。

3-2. 溶出試験液中の塩が溶出性に及ぼす影響

不適合サンプルに塩化ナトリウムを加えて試験を行った結果を Annex 4-1 に示す。また、溶出試験の結果との比較をに示す。8 サンプル中 3 サンプルで塩化ナトリウムを加えた溶出試験液で溶出試験を行った場合、溶出試験液で溶出試験を行った場合に比べ、有意な溶出率の低下が見られた。

各塩濃度における標準製剤の溶出率を Figure 4-1 に示す。塩化ナトリウムを加えて試験を行った場合では、0.05 M では溶出率が向上したが、0.1 M 以上では溶出率が有意に低下した。一方、塩化カリウムを加えて試験を行った場合では、全ての濃度で溶出率の低下が確認された(Table 4-4, 5)。溶出率が低下したサンプルは、全て錠剤の形が残っており、塩濃度が高いほど大きく錠剤が溶け残っていた(Figure 4-2,3)。

蒸留水で試験を行った結果を Annex 4-2 に示す。また、溶出試験の結果との比較を Table 4-6 に示す。全てのサンプルの溶出率が有意に向上した。また、試験時間の 60 分、及び 120 分に錠剤の様子を確認したところ、錠剤の崩壊が確認された。

3-3. フィルムコーティングが溶出性に及ぼす影響

フィルムコーティングを除去して試験を行った結果を Figure 4-4 に示す。5 サンプル中 1 サンプルでフィルムコーティング除去により、有意な溶出率の増加が見られた(Table 4-7)。

4. 考察

4-1. 崩壊性が溶出性に及ぼす影響

試験時間終了時でも不適合サンプルの錠剤が完全に崩壊していなかったことから (Islam et al., 2017)、崩壊性に問題があると推測し、錠剤を人為的に崩壊させて溶出試験を行った。この結果、60 分以内に溶出率の改善が見られたことから(Table 4-1, 4-2)、不適合サンプルは崩壊性に問題があると考えられた。

4-2. 溶出試験液中の塩が溶出性に及ぼす影響の検討

塩の不足により溶出性が低下していると推測し、塩化ナトリウムを添加した試験液を用いて溶出試験を行った。この結果、8 サンプル中 5 サンプルでは溶出率の有意な変化は確認できなかったが、3 サンプルで溶出率が有意に低下したことから(Table 4-3)、塩が溶出性を低下させているのではないかと推測した。この仮説を確認するため、濃度を変化させながら塩を添加して溶出試験を行ったところ、0.05 M の塩化ナトリウムの添加では溶出率の増加が現れたものの、0.1 M 以上の塩化ナトリウムの添加、または 0.05 M 以上の塩化カリウムの添加により、錠剤の崩壊性の低下、及び有意な溶出率の低下が認められた(Table 4-4, 4-5)。また、塩の除去により、錠剤の崩壊性が改善するのではないかと考え、蒸留水を用いて溶出試験を行ったところ、8 サンプル全ての崩壊性及び溶出性が改善した(Table 4-6)。これらのことから、溶液中の塩により、添加剤の水和が妨害され、錠剤の崩壊性が低下する可能性が示唆された。

4-3. フィルムコーティングが溶出性に及ぼす影響

フィルムコーティングにより錠剤内への水の侵入が阻害され、崩壊性が低下したと推測し、フィルムコーティングを除去して溶出試験を行った。標準製剤、及び 5 サンプル中 1 サンプルの不適合サンプルで有意な溶出率の低下が認められた(Table 4-7)。このことから、フィルムコーティング層が溶出遅延の一因となっている可能性は低く、内部に混合されている添加剤が崩壊性や溶出性を低下させる一因となっていると考えられた。

4-4. 本研究の限界

品質不良の原因として、人為的な崩壊、塩による影響、フィルムコーティングの除去などの検討を行ったが、サンプル数不足により十分な数を用いての検証は出来ておらず、今回の結果を全ての溶出不良サンプルにおける現象として一般化することは難しい。また、溶出試験で錠剤間に溶出率のばらつきがあるように、錠剤 1 つ 1 つで挙動が異なるため、全ての錠剤が同じように溶出率が変化するとは言い切れない。

5. 結論

崩壊性不良が溶出不良の主な原因の一つであることが明らかとなった。その他にも溶出不良の原因として、溶出液のイオン濃度が影響している可能性が示唆され、製薬会社における製造技術の向上や医薬品製造に関する知識の助言が必要であると考えられる。

Table 4-1. 不適合サンプルの粉末化の有無による溶出率の比較(n=6)

Serial No .		Dissolution rate (%) after 60 minutes	Student's t-test
Rulid	tablet	102.14±2.33	p<0.05
	powder	106.35±1.08	
A-044	tablet	7.48±0.52	p<0.05
	powder	92.61±1.94	
B-038	tablet	30.92±5.49	p<0.05
	powder	85.70±4.84	
A-048	tablet	27.32±1.64	p<0.05
	powder	93.87±3.59	
B-057	tablet	61.83±8.86	p<0.05
	powder	98.16±1.92	
B-113	tablet	67.07±12.50	p<0.05
	powder	89.75±4.03	
A-131	tablet	31.39±5.02	p<0.05
	powder	89.62±3.88	
A-049	tablet	9.07±1.95	p<0.05
	powder	81.88±2.68	
B-086	tablet	64.45±13.89	p<0.05
	powder	97.30±2.51	

Table 4-2. 不適合サンプルの割砕の有無による溶出率の比較 (tablet: n=6 / break: n=3)

Serial No .		Dissolution rate (%) after 60 minutes	Student's t-test
Rulid	tablet	102.14±2.33	n.s.
	break	105.31±0.30	
A-044	tablet	7.48±0.52	p<0.05
	break	46.95±1.67	
B-038	tablet	30.92±5.49	p<0.05
	break	62.39±3.24	
A-048	tablet	27.32±1.64	p<0.05
	break	73.92±1.59	
B-057	tablet	61.83±8.86	p<0.05
	break	91.17±0.37	
B-113	tablet	67.07±12.50	p<0.05
	break	86.82±0.27	
A-131	tablet	31.39±5.02	p<0.05
	break	73.47±0.24	
A-049	tablet	9.07±1.95	p<0.05
	break	58.59±4.28	
B-086	tablet	64.45±13.89	n.s.
	break	76.08±0.28	

n.s.: not significant

Table 4-3. 塩の添加の有無と溶出率の比較

Serial No .		Dissolution rate (%) after 60 minutes	Student's t-test
Rulid	control	102.14±2.33	n.s.
	salting-in	103.66±5.06	
A-044	control	7.48±0.518	p<0.05
	salting-in	5.83±0.32	
B-038	control	30.92±5.49	p<0.05
	salting-in	23.66±4.43	
A-048	control	27.32±1.64	p<0.05
	salting-in	23.75±2.01	
B-057	control	61.83±8.86	n.s.
	salting-in	68.15±9.66	
B-113	control	67.07±12.50	n.s.
	salting-in	62.23±11.27	
A-131	control	31.39±5.02	n.s.
	salting-in	25.38±4.88	
A-049	control	9.07±1.95	n.s.
	salting-in	8.26±2.10	
B-086	control	64.45±13.89	n.s.
	salting-in	61.84±12.85	

n.s.: not significant

Table 4-4. 塩化ナトリウム添加の有無による溶出率の比較(control: n=6 / 塩溶: n=3)

(I) concentration of NaCl (mol/L)	(J) concentration of NaCl (mol/L)	平均値の差 (I-J)	SD	Tukey HSD
0.00 (control)	0.05	-1.53	1.63	n.s.
	0.10	12.09	1.63	p<0.05
	0.20	70.03	1.63	p<0.05

n.s.: not significant

Table 4-5. 塩化カリウム添加の有無による溶出率の比較(control: n=6 / 塩溶: n=3)

(I) concentration of KCl (mol/L)	(J) concentration of KCl (mol/L)	平均値の差 (I-J)	SD	Tukey HSD
0.00 (control)	0.05	10.51	1.48	n.s.
	0.10	27.26	1.48	p<0.05
	0.20	52.64	1.48	p<0.05

n.s.: not significant

Table 4-6. 標準製剤、不適合サンプルの水と溶出試験液での溶出率

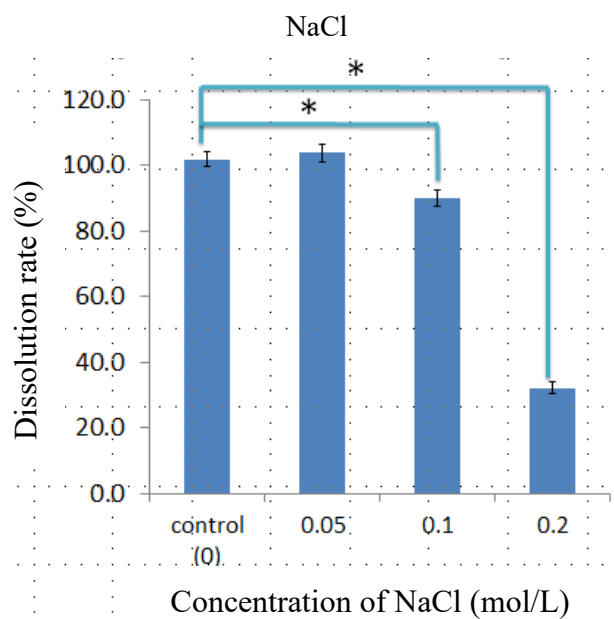
Serial No .		Dissolution rate (%) after 120 minutes	Student's t-test
Rulid	Medium	101.59±2.52	p<0.05
	water	107.71±0.69	
A-044	Medium	12.53±0.17	p<0.05
	water	93.66±5.74	
B-038	Medium	41.78±5.00	p<0.05
	water	95.48±2.73	
A-048	Medium	38.68±6.69	p<0.05
	water	95.16±0.67	
A-131	Medium	41.81±3.56	p<0.05
	water	90.68±2.73	
A-049	Medium	14.72±0.95	p<0.05
	water	91.33±3.06	

Table 4-7. フィルムコーティングの有無と溶出率の比較
(tablet: n=6 / film-removed: n=3)

Serial No .		Dissolution rate (%) after 60 minutes	Student's t-test
Rulid	tablet	102.14±2.33	n.s.
	film-removed	105.43±0.33	
A-044	tablet	7.48±0.52	n.s.
	film-removed	7.59±0.32	
B-038	tablet	30.92±5.49	n.s.
	film-removed	26.58±2.24	
A-048	tablet	27.32±1.64	n.s.
	film-removed	25.83±0.96	
A-131	tablet	31.39±5.02	n.s.
	film-removed	26.00±1.05	
A-049	tablet	9.07±1.95	p<0.05
	film-removed	18.32±1.97	

n.s.: not significant

Figure 4-1. 標準製剤における溶出試験と塩を加えた時の溶出試験の結果の比較



n=3, mean \pm SD, control vs salting-in, Tukey HSD test

*p<0.05

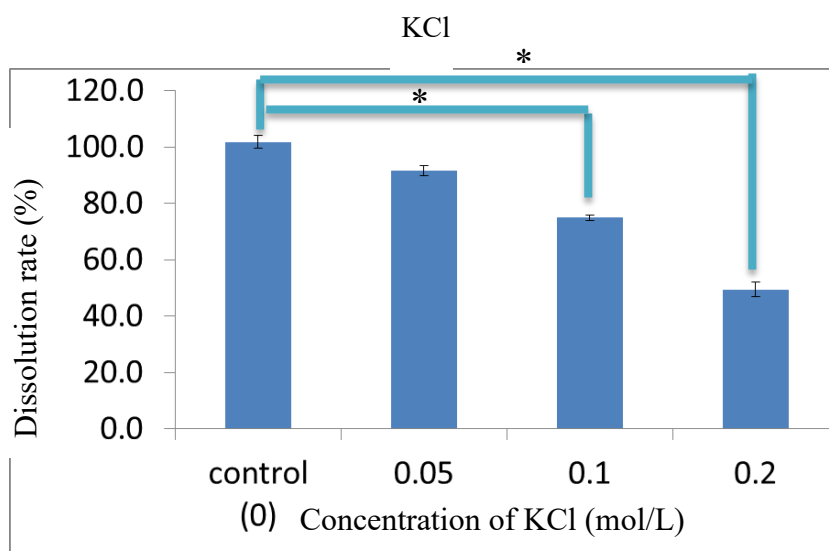
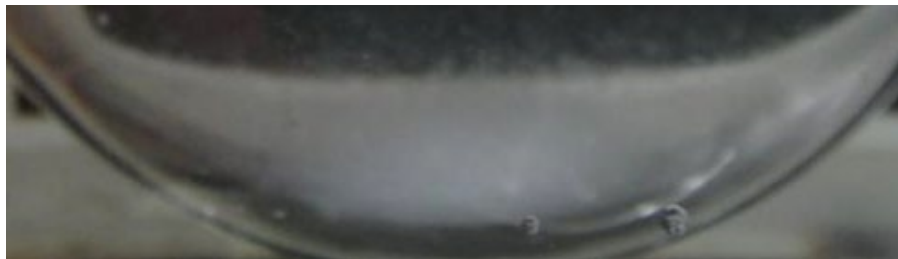


Figure 4-2. 標準製剤に塩化カリウムを加え溶出した結果

A



B



C



A: NaCl 0.05mol/L

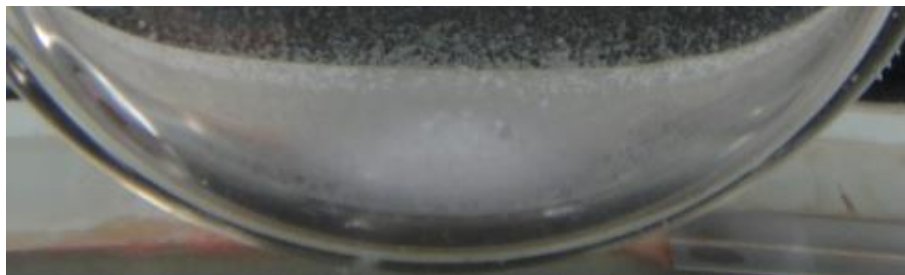
B: NaCl 0.1mol/L

C: NaCl 0.2mol/L

溶出試験液にそれぞれ A,B,C の濃度になるように NaCl を加え、溶出試験 45 分後の画像

Figure 4-3. 標準製剤に塩化カリウムを加え溶出した結果

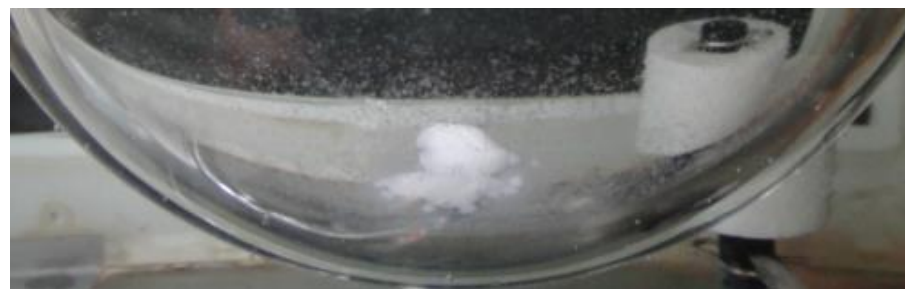
A



B



C



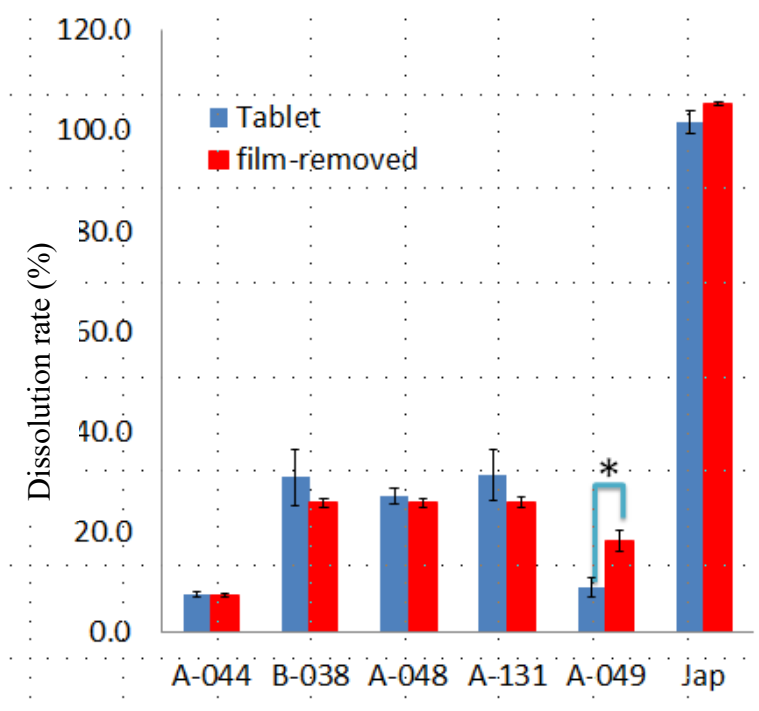
A: KCl 0.05mol/L

B: KCl 0.1mol/L

C: KCl 0.2mol/L

溶出試験液にそれぞれ A,B,C の濃度になるように KCl を加え、溶出試験 45 分後の画像

Figure 4-4. フィルムコーティングの有無と溶出率



n=3, mean \pm SD, tablet vs film-removed, Student's t-test

*p<0.05

総括

医薬品は、有効成分の探索から始まり、錠剤・注射剤等への製剤化、動物や人への試験等を経て、実際の患者が使用・服用することが出来る。1つの医薬品が市場に出回るためには数十年の月日を要するにも関わらず、副作用の発現等の患者への健康被害が起これば、市場から駆逐される可能性もある。品質不良を招くような不備は、医薬品の製造、流通などいずれの過程においても許されない。しかし、品質不良医薬品や偽造医薬品が世界的に蔓延し、健康被害や社会的被害を生じさせている。多大な労力、時間、費用ならびに最先端科学により開発された医薬品も有効な治療をもたらすどころか人を欺く道具と化す。人々の医薬品への信頼性を失わせる品質不良医薬品や偽造医薬品の流通は、由々しい問題であり、厳として放逐されるべきである。品質不良医薬品や偽造医薬品の蔓延は、医薬品の不足している発展途上国での問題であると考えられていた。しかし、近年では、先進国においても、偽造医薬品による健康被害が大きな問題となっている。このような偽造医薬品は、インターネットを介して医薬品市場に流入し、正規ルート以外の流通網に消費者が直接アクセスすることにより入手される場合がほとんどである。インターネットが普及している現代において、医薬品の輸入、購入を行いやすくなっており、諸外国の医薬品の品質にも注意する必要がある。医薬品を使用・服用する患者が安全にかつ安心して薬物治療を行えるように、医薬品の品質は、適切に維持されていなければならない。医薬品の提供にかかわる者全てが、その品質の維持・向上にむけて努力を重ねていくべきである。

品質不良医薬品・偽造医薬品問題を解決するための方策として、流通医薬品の監視・指導は非常に重要である。本研究では、東南アジアに位置するミャンマーとカンボジアにフィールドを置いて、当該国に流通する医薬品の品質実態を調査するとともに、品質不良医薬品や偽造医薬品を簡便に検出するためのスクリーニング法の提案、医薬品品質の維持・向上を目指して、品質不良医薬品の発生原因の解明に取り組んだ。

第1章では、発展途上国と呼ばれる東南アジアのミャンマーにおける医薬品の実態調査についての報告ならびに結果から得られる医薬品の品質保持についての考察を行った。

本研究では、当研究室での発展途上国における医薬品の品質についての研究を踏まえ、品質不良医薬品ならびに偽造医薬品がミャンマーにも存在しているか調査した。社会主義国家であったミャンマーにおける実態調査は報告例が少なく、実態がつかめていないのが現状であった。本研究の結果、品質不良医薬品ならびに違法な流通ルートによる輸

入品が発見された。品質不良医薬品を服用することで、医薬品に求められる薬効を発揮出来ないだけでなく、耐性菌の発現、医療費の増大等の健康・経済の被害が生じる可能性がある。また、流通管理は粗悪な医薬品を患者が服用しないようにするために厳格に行う必要がある。

第2章では、当研究室でのこれまでの調査で収集した医薬品のデータを用いて、品質不良医薬品及び偽造医薬品の特徴についての考察し、スクリーニング法を考案した。本研究では、9年間で収集した医薬品から品質不良医薬品及び偽造医薬品の特徴を抽出し、より簡便に品質不良医薬品及び偽造医薬品を検出するためのスクリーニング法を探索した。

品質不良医薬品及び偽造医薬品は患者に対して健康面や金銭面の影響を及ぼすが、調査する側も多大な時間、費用、労力を要するため、スクリーニングが必要となってくる。偽造医薬品は輸入品、瓶入り又はバラ売り、開封済み、登録番号未表示、綴り間違い、含量試験不適合及び虚偽の製薬会社住所の内、5項目以上該当する検体でその可能性が高いことが示された。また、腸溶性製剤で品質不良医薬品が出やすいことが示された。登録番号や虚偽の製薬会社住所といった製造側の問題と開封済といった販売側の問題が浮き彫りになった。スクリーニングにより、偽造医薬品の可能性の高い項目を提示したが、もちろんすべてを網羅しているわけではない。医薬品を原料から製剤化し、保管、販売して患者にわたるまでのどの点においても品質管理は必要となる。

第3章では、近赤外光ケミカルイメージングを用いて医薬品の品質不良、特に溶出不良の原因を追究した。

本研究では、発展途上国での品質不良医薬品のうち特に品質不良が如実に現れた溶出率について調査した。錠剤やカプセル剤を正しく服用したとしても、溶出しなければ医薬品の効果が現れることはない。近赤外光を用いたケミカルイメージングでは、有効成分や添加剤の分布、凝集を視覚的に確認することができるだけでなく、有効成分や添加剤の標準品を用いてスペクトルを比べることで凝集している成分も判明させられる。ステアリン酸マグネシウムやスターチの凝集が確認され、凝集の存在が溶出不良を引き起こす可能性が考えられた。凝集を防ぐために、製剤工程の管理ならびに店舗における保管環境の整備が必要である。

第4章では、近赤外光ケミカルイメージングとは別の観点からの溶出不良原因の探索として、崩壊性、フィルムコーティング、溶出試験液中の塩が溶出性に及ぼす影響についての考察を行った。崩壊しないということは錠剤内部に水分が達せず、有効成分が溶出しないので、崩壊は錠剤を服用し薬効が現れるための最初の関門といってよいだろう。

粉碎や割砕した錠剤では溶出率が向上したこと、溶出試験液の塩濃度に影響を及ぼされたことから、溶出試験液や方法の再検討が必要となる有効成分の存在または、薬局方を遵守した医薬品の製造に対する製薬会社へのアドバイスが必要であることも示唆された。

これらの研究の成果として、ミャンマーにおいて、他の LMIC と同様に、国内で未登録となっている医薬品の存在や、溶出試験を含む品質試験に不適合となる医薬品の存在が明らかになった(Khan et al., 2010; Khan et al., 2011a; Khan et al., 2011b; Yoshida et al., 2014; Islam et al., 2017)。カンボジアで収集した医薬品のデータ解析からも、輸入品や開封済みのサンプルに偽造医薬品が多い可能性が示された。違法な輸入の規制を徹底することで、国内への偽造医薬品および品質不良医薬品の蔓延を阻止し、高温多湿条件を避けるような保管方法や衛生環境の整備を行うことで、患者が安心して医薬品を服用できるようになる。税関での水際対策や販売店舗の環境整備に加えて、製薬会社への指導も当然必要である。本研究で得られた情報を当該国の医薬品規制当局へフィードバックすることは、その実現に向けた一翼を担っている。本研究で明らかにされた、販売店舗での保管管理の徹底の必要性、品質不良医薬品を有している製薬会社、腸溶性製剤といった特殊製剤に品質不良医薬品が多いこと、溶出不良の要因となりうる点等について、当該国へフィードバックを行っており、現地流通医薬品の品質向上に貢献している。本研究において、ロキシスロマイシン錠の溶出不良の原因として、添加剤の成分の混合不良が考えられた。混合不良を改善するためには、ただ混合時間を延長したり、やみくもに混ぜればよいわけではなく、粒子径を考慮した原材料の選択から錠剤の打錠などの製剤における各プロセスでの品質の管理が必要となり、そこには医薬品の製剤としての知識と技術力が重要となってくる。近赤外ケミカルイメージングにより、カンボジアで入手したロキシスロマイシン錠の多くに含有成分の凝集が観察されたが、より正確かつ詳細に観察するために、実際に現地で流通している有効成分や添加剤を入手し、それらのスペクトルライブラリーを作成することが重要となってくる。これは、他の医薬品における品質不良等を検出しやすくすることにも役立つだろう。また、溶出率低下に対して提起された問題点として、崩壊性、フィルムコーティング、溶出試験液、錠剤の特性について検討した結果から、崩壊剤に水が浸透しないことも溶出不良の原因の一つと考えられた。このことが他の LMIC での医薬品に共通する性質であれば、溶出不良を起こしている LMIC での改善点を提示することになるだろう。

また、品質不良特に溶出不良の原因追究として、近赤外光ケミカルイメージングにより、凝集の存在、塩による崩壊・溶出の低下が判明した。これにより、近赤外光を用いたケ

ミカライメージングが、医薬品の偽造、品質不良の解明に寄与できることが示された。

今後、環境衛生、流通管理や医薬品の製造工程などの継続的な監視・指導が LMIC での医薬品の品質の維持・向上に繋がるため、製薬会社のみならず、病院・薬局・薬店に関わる全ての人々の協力が必要である。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご指導を賜りました金沢大学医薬保健学総合研究科旧国際保健薬学研究室 木村和子教授(現 メディクウォリティセキュリティ講座 金沢大学名誉教授)、旧国際保健薬学研究室 坪井宏仁准教授(現 臨床薬学研究室)、旧国際保健薬学研究室 吉田直子助教(現 AI ホスピタル・マクロシグナルダイナミクス研究開発センター)、一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団大阪事業所 所長 谷本剛先生、国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 小出 達夫先生に謹んで感謝の意を表します。

ミャンマーでのサンプリング調査の実現に多大なるご協力を頂きました、WHO/WPRO, Dr Klara Tisocki.、JPMA の方々, Ministry of Health / Department of Food and Drug Administration (FDA) Myanmar, Director Dr. Theirmi Zin, Ministry of Health of Cambodia, Department of Drug and Food, Director Prof. Dr. Heng Bun Kiet, Mr. Eav Dararath National Health Product Quality Control Center, Director Khuon Vilavann, Adviser, Dr. Nam Nivanna, Technical Quality Development and Research Section, Chief Mr. Tey sovannarith並びにスタッフの方々に謹んで感謝の意を表します。

引用文献

- Amin AA, Kokwaro GO, 2007. Antimalarial drug quality in Africa. *J Clin Pharm Ther* 32: 429–440.
- Binagwaho A, Bate R, Gasana M, Karema C, Mucyo Y, Mwesigye JP, Biziyaremye F, Nutt CT, Wagner CM, Jensen P, Attaran A, 2013. Combatting substandard and falsified medicines: a view from Rwanda. *PLoS Med* 10: e1001476.
- British Pharmacopoeia Commission, British Pharmacopoeia 2015, The Stationary Office, London, United Kingdom, Vol. 1, p393-395, p563-565, Vol. 2 p585-586.
- Chen Y.C., Ho H.O, Liu D.Z, Siow W.S, Sheu M.T, 2015. Swelling/floating capability and drug release characterizations of gastroretentive drug delivery system based on a combination of hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose. *PLoS One* 10, e0116914.
- Clarke F, 2004. Extracting process-related information from pharmaceutical dosage forms using near infrared microscopy. *Vib Spectrosc* 34: 25–35.
- FIP Tool for Visual Inspection of Medicines. Available online: <http://www.fip.org/files/fip/counterfeit/VisualInspection/A%20tool%20for%20visual%20inspection%20of%20medicines%20EN.pdf> (accessed on 27 January 2020)
- Fotiou F, Aravind S, Wang P.P, Nerapusee O, 2009. Impact of illegal trade on the quality of epoetin alfa in Thailand. *Clin Ther* 31, 336-346
- Fukami T, Koide T, Hisada H, Inoue M, Yamamoto Y, Suzuki T, Tomono K, 2016. Pharmaceutical evaluation of atorvastatin calcium tablets available on the Internet: A preliminary investigation of substandard medicines in Japan. *J Drug Deliv Sci Technol* 31: 35-40.
- Gaudiano M, Di Maggio A, Cocchieri E, Antoniella E, Bertocchi P, Alimonti S, Valvo L, 2007. Medicines informal market in Congo Burundi and Angola: counterfeit and sub-standard antimalarials. *Malar J* 6: 22.
- Global report on diabetes. Available online: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/> (accessed on 27 January 2020)
- Hisada N, Takano R, Takata N, Shiraki K, Ueto T, Tanida S, Kataoka M, Yamashita S, 2016. Characterizing the dissolution profiles of supersaturable salts, cocrystals, and solvates to enhance in vivo oral absorption. *Eur J Pharm Biopharm* 103, 192-199.
- Islam MR, Yoshida N, Tsuboi H, Sovannarith T, Dararath E, Kiet HB, Sokchamroeun U, Keila T, Tanimoto T, Kimura K, 2017. Four-year survey of the quality of antimicrobial

medicines in Cambodia. *Journal of International Health* 32: 233-242.

- Islam M.R, Yoshida N, Kimura K, Uwatoko C, Rahman M.S, Kumada S, Endo J, Ito K, Tanimoto T, Zin T, Tsuboi H, 2018. An Investigation into the Quality of Medicines in Yangon, Myanmar. *Pharmacy (Basel)* 6, E96.
- Japan Meteorological Agency. Available online: <http://www.data.jma.go.jp> (accessed on 27 January 2020)
- Kakio T, Nagase H, Takaoka T, Yoshida N, Hirakawa J, Macha S, Hiroshima T, Ikeda Y, Tsuboi H, Kimura K, 2018. Survey to identify substandard and falsified tablets in several Asian countries with pharmacopeial quality control tests and principal component analysis of handheld raman spectroscopy. *Am J Trop Med Hyg* 98:1643-1652.
- Kakio T, Yoshida N, Macha S, Moriguchi K, Hiroshima T, Ikeda Y, Tsuboi H, Kimura K, 2017. Classification and visualization of physical and chemical properties of falsified medicines with handheld raman spectroscopy and X-ray computed tomography. *Am J Trop Med Hyg* 97: 684-689.
- Khan MH, Akazawa M, Dararath E, Kiet HB, Sovannarith T, Nivanna N, Yoshida N, Kimura K, 2011. Perceptions and practices of pharmaceutical wholesalers surrounding counterfeit medicines in a developing country: a baseline survey. *BMC Health Serv Res* 11:306.
- Khan MH, Hatanaka K, Sovannarith T, Nivanna N, Casas LC, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K, 2013. Effects of packaging and storage conditions on the quality of amoxicillin-clavulanic acid - an analysis of Cambodian samples. *BMC Pharmacol Toxicol* 14: 33.
- Khan MH, Okumura J, Sovannarith T, Nivanna N, Akazawa M, Kimura K, 2010. Prevalence of counterfeit anti-helminthic medicines: a cross-sectional survey in Cambodia. *Trop Med Int Health* 15: 639–644.
- Khan MH, Okumura J, Sovannarith T, Nivanna N, Nagai H, Taga M, Yoshida N, Akazawa M, Tanimoto T, Kimura K, 2011. Counterfeit Medicines in Cambodia—Possible Causes. *Pharm Res* 28: 484–489.
- Khuluza F, Kigera S, Heide L, 2017. Low Prevalence of Substandard and Falsified Antimalarial and Antibiotic Medicines in Public and Faith-Based Health Facilities of Southern Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 96: 1124-1135.
- Kimura K, Kosugi K, Sanami Y, Hanada M, Yoshida N, Tsuboi H, Sample collection and testing of target essential medicines from the private sector markets in four areas in Cambodia, to ascertain their quality based on selected criteria. WHO Registration 2013/346475-0, 2013.
- Koide T, Yamamoto Y, Fukami T, Katori N, Okuda H, Hiyama Y, 2015. Analysis of distribution of ingredients in commercially available clarithromycin tablets using near-infrared

chemical imaging with principal component analysis and partial least squares. *Chem Pharm Bull* 63: 663-668.

Lon CT, Tsuyuoka R, Phanouvong S, Nivanna N, Socheat D, Sokhan C, Blum N, Christophel EM, Smine A, 2006. Counterfeit and substandard antimalarial drugs in Cambodia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100: 1019–1024.

Lopes MB, Wolff JC, Bioucas-Dias JM, Figueiredo MA, 2009. Determination of the composition of counterfeit Heptodin tablets by near infrared chemical imaging and classical least squares estimation. *Anal Chim Acta* 641: 46-51.

Meiling He, Yanping Xie, Ruixia Zhang, Song Gao, Guangmei Xu, Lei Zhang, Peipei Liu, Yuanyuan Li, Shuyan Wu, 2016. Prevalence and antimicrobial resistance of Mycoplasmas and Chlamydiae in patients with genital tract infections in Shanghai, China. *J Infect Chemother* 22: 548-552

Newton PN, Green MD, Fernandez FM, 2010. Impact of poor-quality medicines in the developing world. *Trends Pharmacol Sci* 31: 99–101.

Newton P, Proux S, Green M, Smithuis F, Rozendaal J, Prakongpan S, Chotivanich K, Mayxay, M. Looareesuwan, S. Farrar, J. Nosten, F. White, N.J, 2001. Fake artesunate in southeast Asia. *Lancet* 357, 1948-1950.

Newton, P.N. Fernández, F.M. Plançon, A. Mildenhall, D.C. Green, M.D. Ziyong, L. Christophel, E.M. Phanouvong, S. Howells, S. McIntosh, E. Laurin, P. Blum, N. Hampton, C.Y. Faure, K. Nyadong, L. Soong, C.W. Santoso, B. Zhiguang, W. Newton, J. Palmer, K, 2008. A collaborative epidemiological investigation into the criminal fake artesunate trade in South East Asia. *PLoS Med* 5, e32.

Newton P.N, Lee S.J, Goodman C, Fernández F.M, Yeung S, Phanouvong S, Kaur H, Amin A.A, Whitty C.J, Kokwaro G.O, Lindegårdh N, Lukulay P, White L.J, Day N.P, Green M.D, White N.J, 2009. Guidelines for Field Surveys of the Quality of Medicines. *PLoS Med.* 6, e52.

Otte WM, van Diessen E, van Eijdsden P, van der Maas F, Patsalos PN, Newton PN, Alvarenga IC, Braun KP, Sander JW, 2015. Counterfeit antiepileptic drugs threaten community services in Guinea-Bissau and Nigeria. *Lancet Neurol* 14: 1075-6.

Palou A, Cruz J, Blanco M, Tomàs J, de Los Ríos J, Alcalà M, 2012. Determination of drug, excipients and coating distribution in pharmaceutical tablets using NIR-CI. *J Pharm Anal* 2: 90-97.

Petersen A, Held N, Heide L, 2017. Difam-EPN Minilab Survey Group: Surveillance for falsified and substandard medicines in Africa and Asia by local organizations using the low-cost GPHF Minilab. *PLoS One* 12: e0184165.

Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan, Japanese

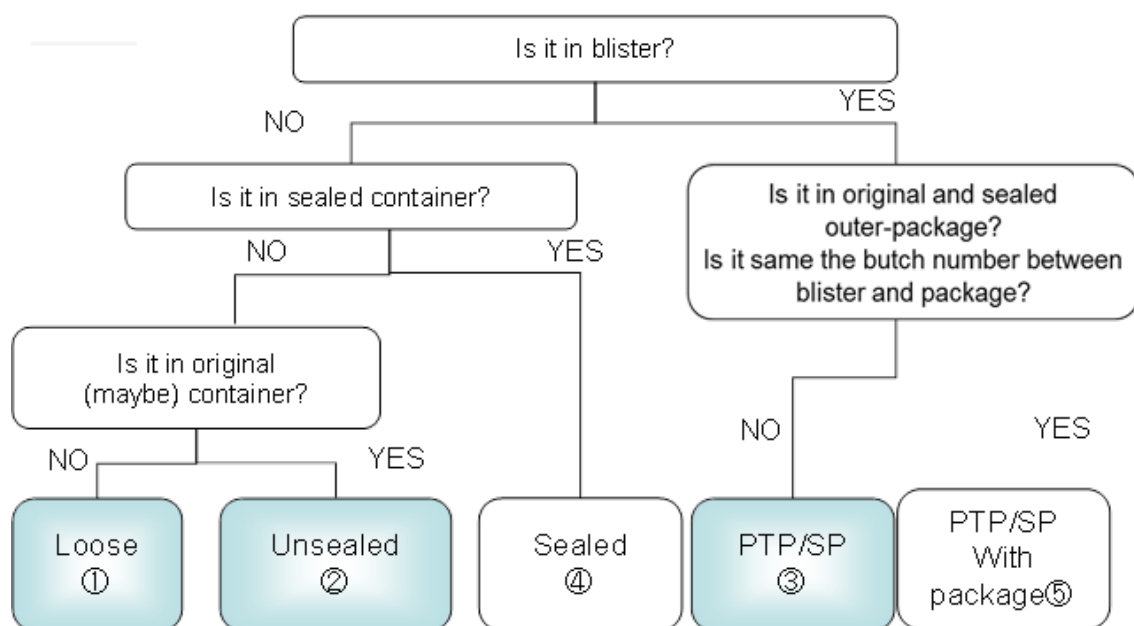
Pharmacopoeia 17th edition, Jiho, Inc. Kanda Sarugaku Chiyoda Tokyo, Japan 2016, p663-665, p851-854, p1271-1273, p1600-1601, p1706-1710.

- Pisani E, Nistor AL, Hasnida A, Parmaksiz K, Xu J, Kok MO, 2019. Identifying market risk for substandard and falsified medicines: an analytic framework based on qualitative research in China, Indonesia, Turkey and Romania. *Wellcome Open Res* 4: 70.
- Rahman M, Yoshida N, Tsuboi H, Sokchamroeun U, Keila T, Sovannarith T, Kiet HB, Dararth E, Akimoto Y, Tanimoto T, Kimura K, 2019. A Cross-sectional Investigation of the Quality of Selected Medicines for Non-Communicable Diseases in Private Community Drug Outlets in Cambodia during 2011–2013. *Am J Trop Med Hyg* 101: 1018-1026.
- Rahman MS, Yoshida N, Tsuboi H, Keila T, Sovannarith T, Kiet HB, Dararth E, Zin T, Tanimoto T, Kimura K, 2017. Erroneous formulation of delayed-release omeprazole capsules: alert for importing countries. *BMC Pharmacol Toxicol* 18: 31.
- Rahman MS, Yoshida N, Tsuboi H, Tomizu N, Endo J, Onishi M, Akimoto Y, Kimura K, 2018. The Health Consequences of Falsified Medicines: A Study of the Published Literature. *Trop Med Int Health* 23: 1294-1303.
- Sakuda M, Yoshida N, Takaoka T, Sanada T, Rahman MS, Tanimoto T, Zin T, Kimura K, Tsuboi H, 2020. Assessment of the extent of substandard and falsified medicines in Mandalay, Myanmar. *Pharmacy* 8: 45.
- Samanidou V.F, Demetriou C.E, Papadoyannis I.N, 2003. Direct determination of four fluoroquinolones. enoxacin. norfloxacin. ofloxacin. and ciprofloxacin. in pharmaceuticals and blood serum by HPLC. *Anal Bioanal Chem* 375, 623-629.
- Schäfermann S, Hauk C, Wemakor E, Neci R, Mutombo G, Ngah Ndze E, Cletus T, Nyaah F, Pattinora M, Wistuba D et al., 2020. Substandard and Falsified Antibiotics and Medicines against Noncommunicable Diseases in Western Cameroon and Northeastern Democratic Republic of Congo. *Am J Trop Med Hyg* 103: 894-908.
- Taberner P, Swamidoss I, Mayxay M, Khanthavong M, Phonlavong C, Vilayhong C, Yeuchaixiong S, Sichanh C, Sengaloundeth S, Green MD et al., 2019. A random survey of the prevalence of falsified and substandard antibiotics in the Lao PDR. *J Antimicrob Chemother* 74: 2417-2425.
- The United States Pharmacopoeial Convention, United States Pharmacopoeia 37, 2014, The United States Pharmacopoeial Convention 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, United States of America, pp.2103-2105, pp.2352-2354, pp.3536-3538, pp.3729-3741, pp.4308-4311.
- Veronin M, Youan B, 2004. Magic bullet gone astray: medications and the Internet, *Science* 305: 481.

- WHO Essential medicines selection Myanmar. Available online: http://www.who.int/selection_medicines/country_lists/mmr/en/ Accessed January 27, 2020
- WHO Seventieth World Health Assembly update, 29 May 2017. Available online: <https://www.who.int/news-room/detail/29-05-2017-seventieth-world-health-assembly-update-29-may-2017> Accessed January 27, 2020
- Wondemagegnehu E., Counterfeit and substandard drugs in Myanmar and Viet Nam, p13 & Annex 3, WHO/EDM/QSM/99.3, Essential Drugs and Other Medicines, World Health Organization, Geneva 1999. Available online: <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2276e/s2276e.pdf#search=%276.+Wondemagegnehu+E.%2C+Counterfeit+and+substandard+drugs+in+Myanmar+and+Viet+Nam%2C+p13+%26+Annex+3%2C+WHO%2FEDM%2FQSM%2F99.3%27> Accessed January 27, 2020
- World Health Organization: 2018. Substandard and falsified medical products. Fact sheet. 31 January 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>. Accessed September 15, 2020.
- Yong YL, Plançon A, Lau YH, Hostetler DM, Fernández FM, Green MD, Sounvoravong S, Nara S, Boravann M, Dumrong T et al., 2015. Collaborative health and enforcement operations on the quality of antimalarials and antibiotics in southeast Asia. *Am J Trop Med Hyg* 92: 105-112.
- Yoshida N, Khan MH, Tabata H, Dararath E, Sovannarith T, Kiet HB, Nivanna N, Akazawa M, Tsuboi H, Tanimoto T et al., 2014. A cross-sectional investigation of the quality of selected medicines in Cambodia in 2010. *BMC Pharmacol Toxicol* 15, 13.

Annex

Annex2-1 Priority 決定チャート



Annex2-2 NHQC が実施した含量試験結果 (2006-2012)

Name of active ingredient	year	number of samples	Quantity test			
			Pass	Fail	Not tested	Performed units
Amoxicillin	2006	69	66	3	0	2
Amoxicillin	2007	66	60	6	0	2
Ampicillin	2006	61	59	1	1	2
Ampicillin	2007	60	54	6	0	2
Cephalexin	2006	52	48	4	0	2
Cephalexin	2007	59	52	7	0	2
Paracetamol	2006	67	66	1	0	2
Paracetamol	2007	69	66	3	0	2
Albendazole	2008	68	0	0	68	-
Mebendazole	2008	56	54	0	2	2
Metronidazole	2008	79	74	0	5	2
Metronidazole	2009	42	0	0	42	-
Amoxicillin/Clavulanic acid	2009	60	51	2	7	3
Cimetidine	2009	71	65	5	1	3
Cimetidine	2011	86	83	0	3	2
Cefixime	2010	60	32	7	21	2
Clarithromycin	2010	48	30	0	18	2
Clarithromycin	2011	50	33	0	17	2
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	2010	82	81	0	1	2
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	2011	72	71	0	1	2
Omeprazole	2010	91	71	12	8	10
Sildenafil	2010	44	0	0	44	-
Sildenafil	2011	31	0	0	31	-
Ceftriaxone	2012	61	37	0	24	3
Rabeprazole	2012	11	0	0	11	-
Amlodipine	2012	79	73	1	5	10
total		1594	1226	58	310	

2012 Esomeprazole 54 samples (in progress)

Annex2-3 金沢大学が実施した品質試験結果 (2006-2008)

Name of active ingredient	year	number of samples	Quantity test			Dissolution test				Both tests			
			Pass	Fail	Not tested	Pass	interim fail	Fail	Not tested	All Pass	interim fail	Fail	Not tested
Amoxicillin*	2006	69	0	0	69	57	12	0	0	0	0	0	69
Amoxicillin**	2007	66	24	1	41	15	37	14	0	2	15	8	41
Ampicillin*	2006	61	0	0	61	53	5	3	0	0	0	0	61
Ampicillin**	2007	60	0	0	60	57	0	3	0	0	0	0	60
Cephalexin*	2006	52	0	0	52	40	9	3	0	0	0	0	52
Cephalexin**	2007	59	35	21	3	58	1	0	0	35	0	21	3
Paracetamol*	2006	67	0	0	67	52	9	6	0	0	0	0	67
Paracetamol**	2007	69	66	3	0	61	1	7	0	61	1	7	0
Albendazole*	2008	68	58	5	5	0	0	0	68	0	0	0	68
Mebendazole	2008	56	0	0	56	0	0	0	56	0	0	0	56
Metronidazole*	2008	79	69	9	1	0	0	0	79	0	0	0	79
total		706	252	39	415	393	74	36	203	98	16	36	556

・Quantity test

* judged by mean of 3 units

** judged by mean of 6 units

・Dissolution test

*pass: Each 3 units \geq Q+5%

failed: 3 units $<$ Q-15% or more than 1 unit $<$ Q-25%

**1st stage pass: Each 6 units \geq Q+5%

2nd stage pass: Mean(n=12) \geq Q% and No unit $<$ Q-15%

interim fail: not passed on 1st and 2nd stage

final fail: more than 2 units $<$ Q-15% or more than 1 unit $<$ Q-25%

Annex2-4 金沢大学が実施した品質試験結果 (2009-2012)

Name of active ingredient	year	number of samples	Quantity test			Content Uniformity test				Dissolution test				All tests			
			Pass	Fail	Not tested	Pass	interim fail	Fail	Not tested	Pass	interim fail	Fail	Not tested	All Pass	interim fail	Any fail	Not tested
Metronidazole	2009	42	42	0	0	42	0	0	0	36	0	6	0	36	0	6	0
Amoxicillin/Clavulanic Acid	2009	60	51	8	1	49	5	5	1	39	17	3	1	34	16	8	2
Cimetidine	2009	71	50	8	13	49	8	1	13	49	12	10	0	36	10	12	13
Cimetidine	2011	86	71	15	0	65	7	14	0	79	0	7	0	54	5	27	0
Cefixime	2010	60	56	3	1	55	4	0	1	51	6	3	0	47	6	6	1
Clarithromycin	2010	48	44	4	0	42	5	1	0	27	10	11	0	26	10	12	0
Clarithromycin	2011	50	49	1	0	43	6	1	0	36	6	8	0	32	9	9	0
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	2010	82	73	9	0	81	1	0	0	65	2	15	0	60	1	21	0
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	2011	72	53	19	0	70	1	1	0	62	0	10	0	46	1	25	0
Omeprazole	2010	91	54	22	15	31	31	14	15	42	4	45	0	10	12	54	15
Sildenafil*	2010	44	32	9	3	32	4	5	3	28	0	6	10	23	1	10	10
Sildenafil*	2011	31	30	0	1	30	0	0	1	17	1	1	12	17	1	1	12
Ceftriaxone	2012	61	48	7	6	46	5	4	6	0	0	0	61	44	4	7	6
Rabeprazole**	2012	11	11	0	0	11	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	11
Amlodipine	2012	79	78	1	0	73	0	6	0	77	1	1	0	72	0	7	0
Esomeprazole	2012	54	33	21	0	32	1	21	0	31	0	22	1	24	0	29	1
total		942	775	127	40	751	78	73	40	639	59	148	96	561	76	234	71

Quantity test and Content Uniformity test

* Judged by mean of 6 units

** Judged by mean of 5 units

Annex2-5 偽造品 26 検体の概要

有効成分	製造会社名	製造国	検体数	理由	備考
Amoxicillin	SHEN WEI PHARMACEUTICAL LTD	中国	2	カンボジア政府が偽造品と判断した。	出所起源調査 ⁱⁱ では住所不明で届かなかつた。偽造品として回収された。
Ampicillin	SHEN WEI PHARMACEUTICAL LTD	中国	2	カンボジア政府が偽造品と判断した。	出所起源調査では住所不明で届かなかつた。偽造品として回収された。
Cimetidine	GATEWAY PHARMACEUTICALS (AUST) PTY LTD	オーストラリア	3	製造会社より自社製品ではないとの回答。カンボジア政府が偽造品と判断した。	出所起源調査では住所不明で届かなかつた。偽造品として回収された。
Cefixime	Glenmark	インド	1	製造会社よりロット番号が違うとの回答。カンボジア政府が偽造品と判断した。	偽造品として回収された。
Cimetidine	LABORATORIES BALLY CREAT	フランス	1	錠剤の厚みと色及び登録番号が、同じロット番号である検体と異なる。	不良医薬品として、登録番号が削除された。
Sildenafil	Ajanta Pharma Limited	インド	5	真正品とは文字の字体、錠剤の色、PTPの素材が異なる。含量が90%以下であった。	不良医薬品として、登録番号が削除された。
Paracetamol	Lark Laboratories (India) Ltd.	インド	1	製造会社よりバッチ番号と製造日が一致していないとの回答。	
Amoxicillin	HOVID Bhd.	マレーシア	2	製造会社より真正品とは錠剤の形状、刻印が異なるとの回答。	
Paracetamol	MEYER PHARMACEUTICALS H.K.	香港	1	合法性調査 ⁱ で香港当局が免許を取得していない会社であると指摘。	
Albendazole	GlaxoSmithKline	イギリス	1	製造会社より自社製品ではないとの回答。	
Mebendazole	Medopharm	インド	5	製造会社より自社製品ではないとの回答。	
Metronidazole	Laboratories EPHAG Co., Ltd.	カンボジア	1	製造会社より自社製品ではないとの回答。	
Cimetidine	ZhangjiakonDongFangPharmaceuticals	中国	1	金沢大学が実施した含量試験において、含量が50%以下であった。	出所起源調査では回答が得られなかった。

ⁱ:カンボジア政府が偽造品と認め、回収した検体

ⁱⁱ:カンボジア政府は偽造品と認めていないが当研究室が偽造品疑いとした検体

i. 合法性調査: 製造国薬事当局に対し、製造会社が正規業者であるかまた医薬品が製造国で承認されたものであるかを確認する調査

ii. 出所起源調査: 収集した医薬品の容器に記載された製造会社に対し質問紙を送付し、正規に製造された真正品か否かを確認する調査。

合法性調査と出所起源調査は金沢大学が実施した。

Annex 4-1 不適合サンプルと標準製剤に対する塩化ナトリウムの影響

Serial No	Sample Code	Trade name of the product	Name of Manufacturer	Manufacturing Country	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	% of Quantity Tablet 4	% of Quantity Tablet 5	% of Quantity Tablet 6	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity CV
A-044	A044/CB14 KS/06 P/ ROOM NANROXITHRO	CHEA CHAMNAN L/Cambodia	EPHAQ Co.Ltd	Cambodia	57	57	64	56	56	59	58	0.3	5.4
B-088	B088/CB KA/03 P/ ROOM	Roxid	Alencio Pharmasud/India	India	188	224	309	196	252	231	237	4.4	18.7
B-087	B087/CB14 KA/03 P/ ROOM R0XD-150	Alencio Pharmasud/India	Alencio Pharmasud/India	India	709	574	672	679	850	604	682	9.7	14.2
B-113	B113/CB14 PP/03 P/ ROOM R0XD-150	Alencio Pharmasud/India	Alencio Pharmasud/India	India	815	629	558	519	680	534	622	11.3	18.1
A-048	A048/CB14 KS/08 P/ ROOM R0XD-150	Alencio Pharmasud/India	Alencio Pharmasud/India	India	242	256	204	244	224	254	237	2.0	8.5
A-191	A191/CB14 PP/05 B/ ROOM R0XTEM 150	Korari Laboratories/India	Korari Laboratories/India	India	217	236	226	252	350	242	294	4.9	19.2
A-049	A049/CB14 KS/10 P/ ROOM Rytroid 150	Medical Supply Pharm/Cambodia	Medical Supply Pharm/Cambodia	Cambodia	82	118	76	56	72	92	93	2.1	29.4
B-086	B086/CB14 PP/03 A/ ROOM Rytroid 150	Medical Supply Pharm/Cambodia	Medical Supply Pharm/Cambodia	Cambodia	455	714	596	553	573	818	618	129	208
Rule1	-	Rule1	Sanofi aventis	Japan	1076	1080	1055	1052	1009	948	1027	5.1	4.9

Annex 4-2 不適合サンプルの水に対する溶出率

Serial No	Sample Code	Trade name of the product	Name of Manufacturer	Manufacturing Country	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV
A-044	A044/CB14/KS/06/P/RXM	NANROXITHRO	CHEA CHAMNAN L.	Cambodia	982	87.1	97.7	93.7	5.7	6.1
B-038	B038/CB/KK/03/P/RXM	Rocid	EPHAO Co.,Ltd	Cambodia	986	93.9	93.9	95.5	2.7	2.9
B-057	B057/CB14/KA/03/P/RXM	ROXID-150	Alembic Pharmaceut	India	1022	99.5	101.1	100.9	1.3	1.3
B-113	B113/CB14/PP/03/P/RXM	ROXID-150	Alembic Pharmaceut	India	96.7	101.4	98.8	98.9	2.4	2.4
A-048	A048/CB14/KS/08/P/RXM	ROXID-150	Kopran Laboratories	India	94.4	95.4	95.7	95.2	0.7	0.7
A-131	A131/CB14/PP/05/B/RXM	ROXTEM 150	Kopran Laboratories	India	93.7	88.4	89.9	90.7	2.7	3.0
A-049	A049/CB14/KS/10/P/RXM	Rythroid 150	Medical Supply Phar	Cambodia	93.7	87.9	92.4	91.3	3.1	3.4
B-086	B086/CB14/PP/03/A/RXM	Rythroid 150	Medical Supply Phar	Cambodia	98.0	102.5	98.9	99.8	2.4	2.4
Rulid	-	Rulid	Sano fi aventis	Japan	108.4	107.6	107.1	107.7	0.7	0.6