



To Whom It May Concern

18 March 2010

Xenical Capsules 120 mg, Batch B2395; Confirmed counterfeit in Japan

Roche reference: TW106784

Dear Madam,
Dear Sir,

Roche were contacted by Kanazawa University, Japan, Drug Management and Policy Department. They are currently running a study, where they investigate products, which were imported personally on-line. In this case Xenical was purchased at www.kenkoclinic.com

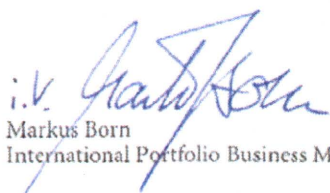
The complaint blister was investigated by Roche Basel. The genuine Xenical batch B2395 was manufactured in May 2003 and expired May 2006. The complaint Xenical blisters have the same manufacture and expiry date: MFD 02/2011 and EXP 02/2011.

The complaint sample was analyzed for identification by RAMAN and NIR performed by Roche Basel. The complaint sample does not correspond to Roche Xenical reference sample. No API was present only starch was detected.

Based on the results of the chemical analysis and of the packaging material analysis of the complaint sample Roche Basel can confirm that the sample is a counterfeit product.

Sincerely,

F. Hoffmann-La Roche Ltd


Markus Born
International Portfolio Business Manager


Silvia Fritz
Global Quality Manager CMC Liaison

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Pharmaceuticals Division

PTQP
Bldg/Room: 663/U1127

Tel. +41-61-687 95 63
Fax +41- 61-688 15 61
Vivian.guam@roche.com

1/1

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラとリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

医薬品等の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究
－ 個人輸入した生薬配合ダイエットサプリメントの品質評価 －

分担研究者 谷本 剛 (同志社女子大学 薬学部)
協力研究者 沼野 緑 (同志社女子大学 薬学部)
協力研究者 長坂葉子 (同志社女子大学 薬学部)

研究要旨 Web サイト上で抗肥満、やせ薬、ダイエットを標榜した医薬品を個人輸入代行業者を介して購入し、生薬が主成分であると謳った製品 14 品目について、その含有成分を中心とした品質評価を行った。なお、これら 14 品目の製品は、web サイト上の製品紹介文では医薬品と認識されるが、郵送されて来た製品の添付文書や外箱の表示から 13 製品については健康食品（ダイエットサプリメント）に該当するものであり、医薬品として生産国で承認されたものは 1 品目であった。

製品に表示されている配合生薬にはブクリョウ、バクモンドウ、ダイオウなど多種類のものがあり、それらの存在を確認する目的で、各生薬の主成分を指標として HPLC でその存在の確認を試みた。しかしながら、配合生薬の主成分、例えばダイオウを配合した製品であればダイオウの主成分であるセンノシド A やエモジンなどはいずれの製品においても明確には確認できなかった。一方、予期に反して、ダイオウを配合した 1 製品を除いて、他の 13 製品にはすべて合成抗肥満薬であるシブトラミンが配合されていた。各製品におけるシブトラミン量は 1 カプセル当たり 5～15 mg（1 製品のみ 25 mg）であり、この含有量はシブトラミンの薬効投与単位に相当するものであった。

シブトラミンは欧米で抗肥満薬として承認されていたが、重篤な有害事象の発現により現在では承認が取り消され、医薬品として流通していない有害な物質である。生薬を主成分とする痩せ薬を謳い文句に、有害な合成抗肥満薬シブトラミンを配合したダイエットサプリメントが web サイト上で広く広告され、容易に入手可能である実態が明らかになった。Web サイト上の広告に釣られてインターネットを介して個人輸入代行業者からダイエット医薬品あるいはダイエットサプリメントを入手して服用することは、健康に及ぼす危害の可能性が非常に高いことを国民に広く啓蒙し、これら製品の取り締まり・監視の方策を早急に確立することが重要であると考えられた。

A. 研究目的

本研究は、一般生活者である市民によるインターネットを介した医薬品の個人輸入に関して、保健衛生上の観点から、今後の施策を検討するうえでの科学的基盤を得るために、

一般市民が医薬品を独自に輸入して使用する保健衛生上のリスク、消費者特性、流通業者実態、品質や偽造性、情報提供及び諸外国の取組み等について総合的に調査・研究することを目的としたものである。本研究の一環と

して、一般市民に関心の高い“ダイエット薬（やせ薬、抗肥満薬）”を対象とし、Web サイト上の個人輸入代行業者を介して“ダイエット薬”、“やせ薬”を標榜している製品を購入し、その品質を含量の観点から評価し、インターネットを介して購入できる医薬品の有効性および安全性への問題点の抽出を行った。インターネットを介して個人輸入した製品は、表示成分から合成医薬品を主成分にした製品と生薬を主成分にした製品に大別でき、昨年度は合成医薬品を主成分とした製品に関して報告したので、本年度は生薬を主成分とした製品についての検討結果を報告する。

B. 研究方法

1. ダイエット薬の入手

個人輸入を代行しているインターネット上の約 40 の Web サイトから、やせ薬やダイエット薬を標榜している製剤の個人輸入代行を依頼して購入した。

2. 入手製品概要

入手した製品のうち、生薬を配合した製品は 14 品目あり、剤形別では軟カプセル剤 7 製品、硬カプセル剤 6 製品、錠剤（糖衣錠）1 製品であった。

3. 入手製品の HPLC による成分分析

3. 1 試料溶液の調製

i. 軟カプセル剤（7製品）

製品をカッターで開き内容物の全量を量り取り、移動相100mLを正確に加え、90秒間激しく振り混ぜた後、0.45 μ mメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とした。

ii. 硬カプセル剤（6製品）

カプセルから内容物の全量を量り取り、メタノール約80mLを加え30分間超音波処理した後、メタノールを更に加えて正確に100 mLとし、0.45 μ mメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とした。

iii. 錠剤（糖衣錠）（1製品）

錠剤を水で洗って糖衣層を除き、裸錠とし、

付着水を除いた後、裸錠1個を粉末とし、その全量にメタノール約80mLを加え30分間超音波処理し、更にメタノールを加えて正確に100 mLとし、0.45 μ mメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とした。

3. 2 HPLC 条件

試料溶液 20 μ Lにつき、以下の試験条件で成分分析を行った。

検出器：ダイオードアレイ検出器（検出波長：210nm、スペクトル測定範囲：200～350nm）

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタシリル化シリカゲルを充填したもの（Mightysil RP-18 GP 150-4.6を使用）。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/イソプロパノール混液(56:44)

3. 3 シブトラミンの定量

前年度のシブトラミン製剤の定量法を準用した。すなわち、1カプセルの質量を精密に量り、内容物を取り出し、空カプセルの質量を精密に量り、カプセル質量との差を内容物の質量とする。内容物の全量に移動相約80mLを加え、30分間超音波処理した後、移動相を加えて正確に100mLとする。この液をメンブランフィルター（孔径0.45 μ m）でろ過し、試料溶液とする。試料溶液10 μ Lをとり、HPLCで測定する。

C. 研究結果

1. 個人輸入製剤の概要

入手した生薬配合製品 14 品目の概要（商品名、剤形、製造国、製造企業名）を Table 1 に示し、各製品の外観写真を Fig. 1 に示した。剤形別では軟カプセル剤 7 製品、硬カプセル剤 6 製品、錠剤（糖衣錠）1 製品であり、これら製品の製造国はいずれも中国であった。Table 2 には各製品の表示成分を示した。RELACORE と代代花胶囊を除く 12 製剤には表に示す生薬成分を配合している旨

が表示されていた。RELACORE と代代花胶囊には含有成分の表示はなかったが、「天然花草」を配合したダイエットサプリメントであるとの表示があった。大黄を配合した「軽身減肥片」は医薬品としての承認を得たものであったが、他の製品はダイエットサプリメントであり、いわゆる「健康食品」に類するものであった。

2. 成分分析

2. 1 軟カプセル製品

軟カプセル製品の内容物はいずれも透明性の高い油状物質であった。この内容物を HPLC の移動相（アセトニトリル/イソプロパノール混液(56:44)）に溶解して HPLC で分析したところ、保持時間 13 分付近に明瞭なピークが認められ、6 分および 11 分付近に小さなピークが認められた（Fig.2-B）。13 分付近のピークはその保持時間や吸収スペクトルがシブトラミン標準品（Fig.2-A）のそれらと一致した。このようなクロマトグラムは軟カプセルの 7 製品すべてに共通するものであった。この結果から、軟カプセルの 7 製品はシブトラミンを主成分とする製品であると推定された。

2. 2 硬カプセル製品

硬カプセル製品の内容物はいずれも淡黄褐色～淡褐色の顆粒状物質であった。この内容物をメタノールで抽出して HPLC で分析したところ、軟カプセル製品と同様に保持時間 13 分付近に明瞭なピークが認められた（Fig.2-C）。このピークは硬カプセルの 6 製品すべてにおいて認められた。13 分付近のピークはその保持時間や吸収スペクトルがシブトラミン標準品のそれらと一致した。硬カプセル製品では保持時間 1～2.5 付近に明瞭なピークが認められたが、これらの同定は行われていない。この結果から、硬カプセルの 7 製品はシブトラミンを主成分とする製品であると推定された。

2. 3 錠剤製品

錠剤は糖衣錠であったことから、錠剤を水で洗浄して糖衣層を除き、1 錠の全量をメタ

ノールで抽出して HPLC で分析したところ、保持時間 1～5 分に複数のピークが認められたが、軟カプセル製品や硬カプセル製品に認められた保持時間 13 分付近のピークは存在しなかった（Fig.2-D）。この結果から、錠剤製品（商品名：軽身減肥片）には他製品に認められたシブトラミンは含有されていないことが明らかになった。

3. シブトラミンの含有量

シブトラミンを含有していた 13 製品について、1 カプセル当たりのシブトラミン含有量を測定し、その結果を Table 3 に示した。1 カプセル当たり約 6mg 含有する製品が 1 品目、約 25mg 含有する製品が 1 品目あり、他の 11 品目は約 10～15mg を含有していた。試料番号 7 の製品はカプセル間のシブトラミン含量に大きな変動があった。試料番号 8 のシブトラミン含量は約 25mg/cap と他製品の約 2 倍であった。

D. 考 察

インターネットで“瘠せ薬”，“ダイエット薬”を検索して代行業者を介して個人輸入することのできるものにはオルリスタット，シブトラミン，ロバスタチン，ベンフルオレックス，リモナバントなどの合成医薬品を主成分とした製品や生薬を主成分とする製品など、種々の製品がある。

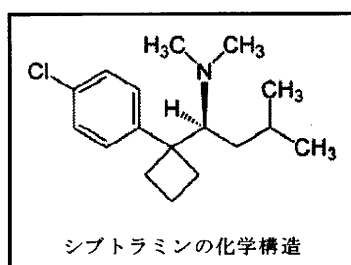
今回、主成分として生薬を標榜している製品についてその品質を評価することとしたが、入手した生薬を主成分とした製品 14 品目のうちの多くは医薬品ではなく、いわゆる健康食品の類であるダイエットサプリメントであった。医薬品として市販されていたものはダイオウを配合した「軽身減肥片」の 1 品目のみであった。「軽身減肥片」は糖衣錠であったが、他は軟カプセル剤又は硬カプセル剤の形態であった。

これら製品の含有成分を HPLC で分析したところ、「軽身減肥片」を除いたすべてのカプセル剤製品において合成抗肥満薬であるシブ

トラミンが配合されているが明らかになった。軟カプセル剤製品の内容物は澄明な油状物質であり、シブトラミン以外の成分はほとんど検出できなかった。硬カプセル剤製品の内容物は粒状または粉末状の固形物であり、検鏡で植物の破片の混在が観察されたが、表示された生薬のものであるか否かは現時点では不明である。医薬品である「軽身減肥片」にはシブトラミンはまったく混在していなかったが、ダイオウをはじめとした表示生薬の配合を現時点では明確に証明することはできなかった。

シブトラミンの存在が確認された 13 製品に含まれるシブトラミン量は、1 カプセル当たり概ね 6~25mg であり、この含有量は肥満治療薬としてのシブトラミン製剤の 1 回服用量に相当するものであった。

ところで、シブトラミンは下記のような化学構造を有し、脳内神経細胞によるセロトニン・ノルアドレナリン再取り込みを阻害する化学物質 (SNRI) であり、食欲中枢を抑制して抗肥満効果を発現するが、通常の SNRI としての効果は有しておらず、抗うつ薬として処方されることはない。そのため、欧米では抗肥満薬として承認されていた。



しかし、致死的心室細動、非 ST 上昇型心筋梗塞、高血圧・動悸・頻脈などの心血管性有害事象を伴うセロトニン症候群、不整脈、錯乱、脳浮腫、硝子体出血などの重篤な有害事象が数多く報告されたことから、現在では欧米での承認は取り消されている。我国では当然未承認の医薬品である。

抗肥満・肥満治療、ダイエット補助薬を標榜する製品がインターネットを介して容易に個人輸入できる実態が本研究からも明らかになったが、このような方法で入手した製品の

安全性には大きな問題が内在していることも今回の研究で明らかになり、我が国で未承認の有害物質を配合した“ダイエットサプリメント”を一般市民が安易に入手して使用することは健康に対して大きな危険性のあることが示された。

インターネットを介して個人輸入した製品には有害な物質を含むものがあることから、インターネット等で安易に個人輸入して服用することの危険性を国民に啓蒙し、このような未承認薬・有害製品の流通を防止するための方策を早急に確立する必要があると考えられる。

E. 結 論

1. インターネットを介して生薬配合ダイエット薬 14 製品を個人輸入した。このうち、医薬品は 1 製品のみであり、13 製品はダイエットサプリメントであった。
2. ダイエットサプリメント 13 製品のすべてに合成抗肥満薬シブトラミンが配合されていた。ダイエット薬である商品名「軽身減肥片」にはシブトラミンは配合されていないかった。
3. 配合されていたシブトラミンの含量は 1 カプセル当たり 6~25mg であり、この含有量はシブトラミンの薬効投与単位 10~15mg に相当するものであったが、この薬効投与単位の 2 倍に相当する量を含む製品もあった。
4. 今回入手した製品が標榜しているダイエット効果は、ブクリョウやバクモントウなどの生薬成分に期待するよりは、むしろ抗肥満作用を示すシブトラミンに期待したものと推察された。
5. “痩せ薬”あるいは“ダイエットサプリメント”をインターネットを介して安易に個人輸入して服用することは健康に対して大きな危険性のあることを広く国民に啓蒙する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 沼野緑、長坂葉子、高木里美、久米七恵、
河野伊保、山内雄二、吉田直子、木村和子、
谷本剛：インターネットを介して個人輸入

した医薬品の保健衛生上の危害に関する研究（その2）生薬を主成分とする抗肥満薬、
日本薬学会第131年会，2011年3月（静岡）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

Table 1 入手した製品の商品名, 剤形, 製造国, 製造企業名

試料番号	商品名	製造国	製造業者	剤形
1	韓国瘦身1号(美体型)	中国	西安華威保健有限公司	軟カプセル
2	終極瘦身	中国	西安華威保健有限公司	軟カプセル
3	韓国瘦身1号(美腿型)	中国	西安華威保健有限公司	軟カプセル
4	韓国瘦身1号(収腹提臀型)	中国	西安華威保健有限公司	軟カプセル
5	終極瘦身	中国	西安華威保健有限公司	軟カプセル
6	韓国瘦身1号(新1代)(美体型)	中国	西安華威保健有限公司	軟カプセル
7	韓国瘦身1号(新1代)(収腹提臀型)	中国	西安華威保健有限公司	軟カプセル
8	RELACORE	中国	美国LEPTIN制薬公司	硬カプセル
9	代代花胶囊	中国	Kunming Dali Industry&Trade Co	硬カプセル
10	妙姿	中国	百年医薬集团(香港)有限公司	硬カプセル
11	韓国緑素抗脂胶囊	中国	珠海尚高展有限公司	硬カプセル
12	緑素抗脂胶囊	中国	珠海尚高展有限公司	硬カプセル
13	緑素抗脂胶囊	中国	珠海尚高展有限公司	硬カプセル
14	輕身減肥片	中国	陝西君寿堂制薬有限公司	錠剤(糖衣錠)

Table 2 入手した製品の表示成分

試料番号	商品名	表示成分
1	韓国瘦身1号(美体型)	山楂, 茯苓, 菜菔子
2	終極瘦身	蘭姬花, 櫻花素, 錦帶花, 珍珠粉, 蘆薈, 核桃油
3	韓国瘦身1号(美腿型)	茯苓, 菜菔子, 苦宁素
4	韓国瘦身1号(収腹提臀型)	山楂, 香茶素, 决明子, 荷叶素
5	終極瘦身	蘭姬花, 櫻花素, 錦帶花, 珍珠粉, 蘆薈, 核桃油
6	韓国瘦身1号(新1代)(美体型)	山楂, 茯苓, 菜菔子
7	韓国瘦身1号(新1代)(収腹提臀型)	山楂, 香茶素, 决明子, 荷叶素
8	RELACORE	成分表示なし
9	代代花胶囊	成分表示なし
10	妙姿	山楂, 蘆薈, 枳実, 桃仁
11	韓国緑素抗脂胶囊	奇昇果, 茶叶, 决明子, 荷叶素, 山楂, 麦冬, 檳榔, 青皮
12	緑素抗脂胶囊	奇昇果, 茶叶, 决明子, 荷叶素, 山楂, 麦冬, 檳榔, 青皮
13	緑素抗脂胶囊	奇昇果, 茶叶, 决明子, 荷叶素, 山楂, 麦冬, 檳榔, 青皮
14	輕身減肥片	大黃, 防已, 丹参, 茵陳, 沢瀉, 山楂, 水牛角, 淫羊藿, 黄氏, 白朮, 川芎

Table 3 ダイエットサプリメントに含有されるシブトラミン量

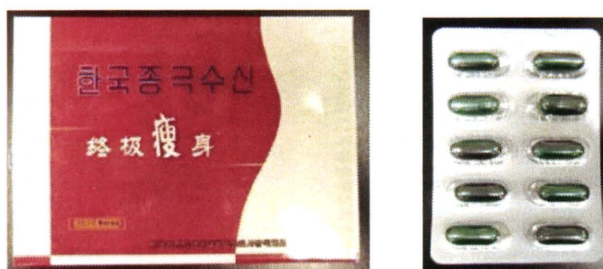
試料番号	剤 形	含量/カプセル (%) 平均±S.D.
1	軟カプセル	11.48±0.61
2	軟カプセル	13.43±0.81
3	軟カプセル	10.18±1.63
4	軟カプセル	10.85±0.25
5	軟カプセル	13.13±0.41
6	軟カプセル	6.26±2.14
7	軟カプセル	10.19±8.52
8	硬カプセル	25.85±1.43
9	硬カプセル	15.53±1.91
10	硬カプセル	10.03±0.97
11	硬カプセル	9.67±0.41
12	硬カプセル	12.82±1.02
13	硬カプセル	11.38±0.17
14	糖衣錠	0.00

Fig. 1 入手製品の外観写真

試料番号1：韓国瘦身1号（収腹提臀型）



試料番号2：終極瘦身



試料番号3：韓国瘦身1号（美腿型）



試料番号4：韓国瘦身1号（収腹提臀型）



試料番号5：終極瘦身



試料番号6：韓国瘦身1号(新1代) (美体型)



試料番号7：韓国瘦身1号(新1代)(收腹提臀型)



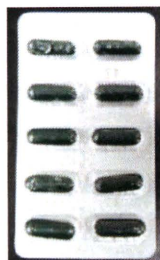
試料番号8：RELACORE



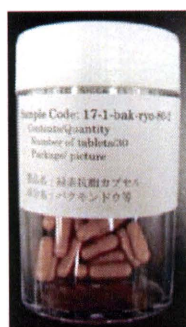
試料番号9：代代花胶囊



試料番号10：妙姿



試料番号11：韓国緑素抗脂胶囊



試料番号12：緑素抗脂胶囊



試料番号13：緑素抗脂胶囊

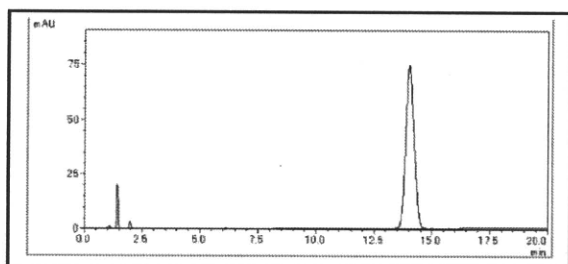


試料番号14：輕身減肥片

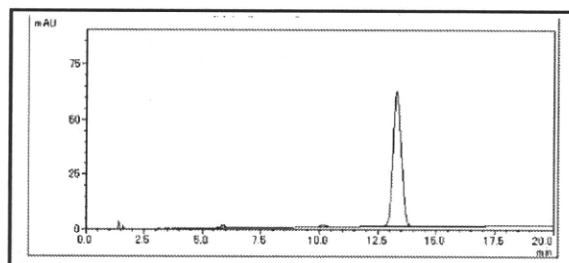


Fig. 2 シブトラミンおよび代表的な製品のHPLCによるクロマトグラム

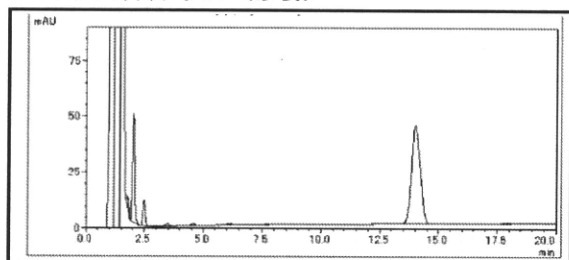
A : シブトラミン標準品



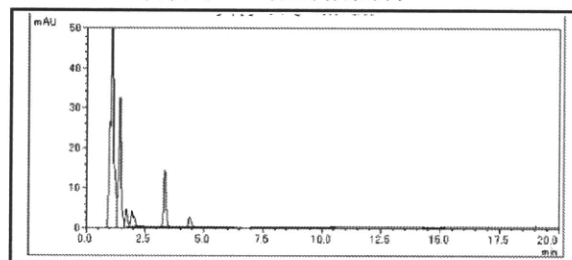
B : 試料番号1(韓国瘦身1号(美体型))



C : 試料番号10 (妙姿)



D : 試料番号14 (軽身減肥片)



**厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラとリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書**

欧州及び米国の偽造医薬品対策の強化

分担研究者 木村 和子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

研究要旨

WHO 及び欧州、米国の偽造医薬品対策の進展を紹介する。

1. IMPACT: 偽造医療品対策で世界を牽引してきた国際偽造医療品対策タスクフォース (IMPACT) は 2008 年 12 月の総会を最後に、IMPACT と知的財産権問題の関係に不満を抱く一部の国のために活動休止に追い込まれた。2010 年 WHO 総会決定 WHA63(10)により WHO の品質不良薬/偽造薬対策における保健衛生上の役割について加盟国による作業部会 (WG) で議論が成された。しかし、進め方、用語、IMPACT との関わりについてコンセンサスが成立せず、2011 年 5 月の第 64 回 WHO 総会に勧告を提出できないこととなり、勧告作成のための期間延長を求めている。

2. 「欧州医薬品指令」の改正: 2011 年 2 月、欧州議会は、欧州委員会提案をさらに整備・強化して医薬品指令改正を採択した。この中で偽造医薬品及び仲介業者の定義の追加と法的義務、有効成分と添加物の製造に GMP 適合、処方箋薬個包装の安全機能、遠隔販売の規制として遠隔販売者の届出、共通ロゴ表示と機能を明記した。

3. 「医療品の偽造と公衆衛生を脅かす類似犯罪に関する欧州評議会条約」の採択: 2010 年 12 月評議会閣僚委員会は、初めて、医療品の偽造並びに無承認医薬品及び非適合医療機器の製造・供給を犯罪とする医療品犯罪条約 (MEDICRIME Convention) を採択した。2011 年、署名のため開放される。

4. 米国の偽造防止のためのガイダンス: 米国は企業向けに経口固形製剤の物理化学的識別子ガイダンス案を 2009 年 7 月に提案した。さらに医薬品供給経路を偽造や不正転換などから保護するために処方箋薬包装の標準識別子の最終ガイダンスも 2010 年 3 月に公表した。いずれも法的拘束力は前提としていないが、今後開発・履行される医薬品供給経路の安全確保策の第一段である。

このように IMPACT が本来の活動を休止している中で、欧州や米国は偽造や類似の医薬品犯罪に対抗する措置を次々と打ち出している。

A. 研究目的

国際偽造医療品対策タスクフォース (IMPACT: International Medical Products Anti-Counterfeit Taskforce) が、一部の国の反発により復活の目途が立たない中で、偽造医薬品や類似の医薬品犯罪の増加に危機感を強める欧州、米国が相ついで対策を進めた。欧州は偽造薬の流通対策をインターネット対策も含めて強化する改正欧州医薬品指令が欧州議会で 2011 年 2 月に成立した。その 2 カ月前に欧州評議会による偽造薬及び類似犯罪を刑事罰の対象とする医療品犯罪条約が成立した。米国も流通する医薬品

の真正性を確保するため固形製剤に識別子を挿入するガイダンス案を提案し、また、処方箋薬包装にも識別子を附す最終ガイダンスを公表した。インターネット上に個人輸入代行サイトが繁茂し、それを通じて偽造品が輸入されている我が国の今後の対策強化の検討に資するために、これら欧州や米国の動向を紹介する。

B. 方法

資料や情報は以下の方法で収集した。

1. WHO 及び IMPACT の活動状況

1) IMPACT のホームページ

<http://www.who.int/impact/en/>

2) WHO 総会文書

http://www.who.int/gb/e/e_wha64.html

3) 国際機関、政府、産業界との情報交換

2. 欧州議会・欧州理事会医薬品指令改正

1) 2008 年 12 月第 3 回 IMPACT 総会での
欧州委員会 (European Commission) 事務局による講演

2) 欧州連合 (European Union) の公開情報

- ・ 提案書の審議の進捗状況 :

<http://www.europarl.europa.eu/oeil/FindByProcnum.do?lang=2&procnum=COD/2008/0261>

- ・ 欧州議会 (European Parliament、EP) が採択した提案書 :

<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=TA&language=EN&reference=P7-TA-2011-0056>

- ・ 欧州委員会 (European Commission) のホームページ :

http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/fake-medicines/index_en.htm

3. 医療品の偽造と公衆衛生を脅かす類似
犯罪に関する欧州評議会条約(医療品
犯罪条約)

1) 2008 年 12 月第 3 回 IMPACT 総会において、
欧州評議会 (Council of Europe) 事務局による偽造医療品条約案準備作業に
関する講演。

2) 欧州評議会の公開情報により条約正文
(暫定版)、閣僚委員会文書、press release
URL <http://www.coe.int>

4. 米国 FDA の経口固形製剤の偽造防止の
ため、物理-化学的識別子導入の企業向け
ガイダンス案の提案

米国 FDA の公開情報

<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/CounterfeitMedicines>

5. 医薬品供給経路の安全確保の基準—処方
箋薬の包装の標準化数値識別子 企業向け
最終ガイダンス

米国 FDA の公開情報 : 4 に同じ

C. 結果

C-1 品質不良薬/偽造薬に関する WHO の活動

世界の偽造医薬品対策を牽引してきた IMPACT が 2008 年の第 3 回総会 (2008 年 12 月 3-5 日於チュニジア国ハマメット) を最後に、ほとんどの活動が休止状態に追い込まれた。平成 21 年度の本報告書で IMPACT の創設と経緯を記したが、ここではその後の状況を紹介する。

2010 年第 63 回 WHO 総会 (以下、WHA と記す) の決定¹⁾ に基づき、WHO 加盟国による品質不良薬/偽造薬に関する作業部会 (以下 WG と記す) が 2011 年 2 月 28 日-3 月 2 日に WHO 本部で開催された。WG の議論は 2011 年 5 月 16-24 日に開催される第 64 回 WHA に報告される (A 委員会 議題 13. 技術的及び健康問題 13. 7 低品質/偽造医薬品)。

C-1-1 品質不良薬/偽造薬に関する WHO 作業部会の概要²⁾

議論の要点は次のとおりであった。

(1) 用語

最初にこの作業部会の英語名を紹介する。Working Group of Member States on Substandard/Spurious/Falsely-Labelled/Falsified/Counterfeit Medical Product.

偽造薬に関して、Spurious、Falsely-Labelled、Falsified、Counterfeit と四通りの呼称を列挙している。WHO はこの問題が初めて国際的に論じられた医薬品適正使用専門家会議 Conference of Experts on the Rational Use of Drugs (Nairobi 1985) 以来一貫して Counterfeit drugs (21 世紀に入ったところから counterfeit medicines) を呼称として来た。しかし、1994 年に締結された「知的所有権の貿易関連の側面に関する協定」(以下 TRIPS Agreement または TRIPS と記す) で知的財産権侵害商品を“counterfeit goods”と称している。このことから、WHO の国際偽造医療品対策タスクフォース

(International Medical Products Anti-Counterfeit Taskforce: 以下 IMPACT と記す) は“カウunterフィット”は知的財産権侵害に関係するものであり、品質や安全性、有効性の不審な医薬品と等しく扱うべきではない、IMPACT は医薬品の知的財産権の強化を図るもので、generic 薬の合法的な取引を妨げるとインドやタイが主張し、IMPACT の

活動が足を引張られることにもなった。そこで、WHO 医薬品規格専門家委員会(ジュネーブ、2010 年 10 月 18-22 日)において定義の検討が進められている³⁾。用語について決着に至っていない。そこで、今時 WG においては、Spurious (例：インドの薬事法で使用されている)、falsely-labelled (例：豪 Therapeutic Goods Act, Part5-2 で Goods are counterfeit if the label contain a false representation of-、)、falsified (例：EU 医薬品指令や南米国家連合(UNASR)で使用)、counterfeit (例：米国、アフリカ諸国で使用、WHO もこれまでずっと使用してきた)の計 4 通りの言い方が列挙された。

(2) 検討事項

この作業部会では保健衛生上の観点から次の事項について検討された。

- (a) 良質で安全、有効、手の届く価格の医薬品の入手を確保するために果たす WHO の役割
 - (b) 品質不良薬/偽造薬のような品質、安全性、有効性が信用できない医薬品を保健衛生上の観点から防止し、規制する WHO の役割、ただし、貿易や知的財産権に関する事項は除く。
 - (c) IMPACT と WHO の関係
 - (d) 第 63 回 WHA で提案された、南米諸国連合の決議案 (A63/A/Conf.Paper No.4 Rev.1 18May 2010)、アフリカ 40 カ国からの決議案 (A63/A/Conf.Paper No.5 19May 2010)、並びにインド及びタイの決議案 (A63/A/Conf.Paper No.7 18May 2010) の提起事項
- なお、この WG では“medical products”は 医薬品、ワクチン、体外診断薬とされた。(注：IMPACT では“medical products”に医療機器も含めた)
- 即ち、WG では WHO の主要 2 領域即ち、1)アクセス・入手可能性の促進と、2) 品質や安全性・有効性の促進について議論がなされた。

(3) 議論の概要

1)アクセス・入手可能性の促進に関する

WHO の役割

手の届く価格で、良質、安全、有効な医薬品のアクセス改善が不審な医薬品の防止、コントロール改善に重要であるとの意見表明が加盟国からなされた。WHO は手の届く価格の医薬品と、国の薬事当局とヘルスシステム強化に焦点を絞り、対策強化を引き続き行う。

ジェネリックの事前審査や推進、適正な選択と使用に関し、作業を強化し、支援するものである。

2)品質や安全性・有効性の確保に関する

WHO の役割

国際市場、国際貿易で偽造薬の製造、輸出、輸入、取引を防止し、供給や流通ネットワークを規制し監視する法的拘束力のある国際法を作成する政府間協議機関の設置を求める加盟国が複数あった。一方で、手の届く価格の良質、安全、有効な医薬品へのアクセス改善が、不審な医薬品の防止、規制改善に重要であると強調する複数の加盟国があった。品質不良薬について、前述の医薬品規格専門家委員会では定義について議論された。

偽造薬に関しては、定義の限定的な要素として、同一性、出所、履歴記録の疑表示、当局の審査・承認偽装、真正性を偽装した品質、詐欺行為、利益のための偽造、保健衛生や安全性の軽視を挙げた上で、特許・商標論争と医薬品の偽造を混同すべきでないことが提案された。

品質や安全性、有効性の信用できない医薬品を表す用語については、加盟国間で一致をみなかった。そこで、情報及び啓発、規格基準、国への技術支援について、WHO の今後の役割も検討した。

3)WHO と IMPACT の関係

WHO と IMPACT の関係も議論された。WHO の IMPACT への関与の一時停止を求める国があった一方、他の国はこれまで通りの関与を求め、意見が分かれた。偽造医薬品問題を協議する政府間メカニズムの提案があった。IMPACT が有益に働いた国もあったことを認める意見の一方では、IMPACT が物議を醸す性格、保健衛生上の目的と商業上の利益間の混乱に関する懸念も表明された。

(4) 次のステップ

決定 WHA63(10)で要求された勧告作成には更なる協議が必要であることから、WG は来る WHA に決定 WHA63(10)で定められた期間の延長を求めることとなった。WHO は IMPACT とは関係のない勧告 WHA41.16、WHA47.13, WHA61.21 によるプログラム作業は、継続する。これらは透明性を保ち、包括的かつ利益相反を回避し、活動・責任を監視する仕組みにより行われる。

C-2. 欧州議会・欧州理事会改正医薬品指令の採択について

欧州議会は 2011 年 2 月 16 日 2001/83/EC 指令(以下、欧州医薬品指令と記す)を改正する「同一性、履歴または起源を偽造した医薬品が正規供給ルートへ侵入防止に関する欧州議会・欧州理事会指令提案決議」を採択したこの改正指令は、欧州委員会の提案⁴⁾に対する経済社会委員会(ESC)の修正意見を踏まえ、欧州議会と欧州理事会の協議の結果成立したものである。ここでは、欧州委員会提案 2008/0261(COD)からの修正点を中心に紹介する⁵⁾ ⁶⁾ 注は分担研究者の挿入である。

定義 偽造医薬品(falsified medicinal product) の定義を挿入する^{注1}。偽造医薬品をこれ以外の不正医薬品または知的財産権侵害と明確に区別するためである。また、偽造医薬品は、製造や流通において故意ではない過失による不慮の品質欠陥品とも混同すべきでない(ボックス 1)。「有効成分(active substance)」と「添加物(excipient)」の定義も加えられた。

[ボックス 1]

偽造医薬品の定義 (第 1 条第 2a 項)

以下に関する何らかの偽装を施した医薬品

- a) 同一性：包装、表示、名称並びに添加物や含量も含む成分組成
- b) 起源：製造者、製造国、起源国、販売承認取得者、または
- c) 履歴：辿った流通経路に関する記録や文書など

法の適用 改正法は流通に携わる関係者すべてを対象とする。卸売業者だけでなく、医薬品そのものの売買や所有、物理的取扱いをすることなく、売買に関わる仲介業者(broker)も対象とする(ボックス 2)^{注2}。

^{注1} 欧州委員会提案では trading of medicinal products だったが用語も内容も修正された。

^{注2} 欧州委員会提案では「医薬品取引(The trading of medicinal products)」とされていた。

[ボックス 2]

仲介(brokering)の定義(第 1 条第 17a 項)

医薬品を物理的に取扱わずに、他の自然人・法人を代行して、独立して交渉する医薬品売買に関するすべての行為、医薬品指令第 1 条第 17 項にいう卸売販売以外のもの

仲介業者の規制(第 85b 条)

1. 仲介する医薬品は EC 規則

No726/2004 または医薬品指令により加盟国によって販売承認されているものとする。仲介業者は欧州連合に定住所と連絡先を有し、正確な ID、位置、交信、当局の査察が確実にできるようにする。回収、記録、保存義務、GDP、品質保証システム、偽造品の迅速報告の規定(第 80 条(d) ~ (i))を適用する。

2. 定住所を有し加盟国政府に登録されている場合に限り、医薬品を仲介することができる。少なくとも氏名、社名、定住所を当局に登録し、変更は遅滞なく通告する。仲介業者の情報は公にアクセス可能な登録簿に搭載する。

医薬品の製造許可取得者の義務(第 46 条)

添加物についても正式なリスクアセスメントにより然るべき GMP に則していることを検証し、医薬品への使用が適切であることを確保する。起源や本来の使用目的、過去の事件をも考慮する^{注3}。製造許可取得者にはさらに次の義務が課される。

- ・ 製造許可に関わる医薬品が正規流通ルートにあるか社会情報サービスなど不正規ルートにあるかに関わらず、偽造品またはその疑いがあるものは当局及び販売承認取得者に迅速に通報する

^{注3} 欧州委員会提案では、有効成分について GMP により製造されたものだけを出発原料として使用するよう製造許可取得者に義務付けた(第 46 条(f))。この条項に添加物の規制が加わった。

- ・ 入手した有効成分の製造者、輸入者、販売者が所在地の加盟国当局に登録しているかを検証する
- ・ 有効成分と添加物の真正性と品質を検証する

輸入、第三国 (46b 条) : 加盟国は自国領域内で製造、輸入、販売される有効成分が GMP、GDP を遵守していることを確保する。輸向けも同様。

有効成分の GMP 基準が EU と同等以上の基準で製造されたもののみ輸入する。第三国から輸出される有効成分は次の項目が輸出当局の文書で確認されていること (i) 輸出用有効成分の製造工場に適用される GMP は欧州連合の基準以上である (ii) 当該工場は定期的に厳格かつ透明なコントロールを受け、繰返されかつ無予告の監査を含む GMP の効率的履行により、欧州連合と同等以上の保健衛生の保護を確保すること。非遵守が発見された場合には第三国輸出国は遅滞なく欧州連合に情報提供すること。情報要求は第三国の国民への正規医薬品の供給にも適用される。

安全機能 (第 47a 条、第 54 条 (o) 及び第 54a 条) : 安全機能は卸や一般人への医薬品供給を許可された者が個包装の真正性を認証し、改ざん痕を識別するものである。一定条件を満たす場合以外は安全機能を部分的にも全体的にも除外または被覆してはならない。特に、再包装時には同等以上の安全機能によって置換される。ここで「同等」は明確に定義される。この厳格な条件が、流通経路への偽造薬侵入の予防措置となる。こうして販売承認取得者や製造者の利益を保護するだけでなく、患者を保護することができる。

放射性医薬品以外の処方せん薬は原則として安全機能を有さなければならない。ただし、処方箋薬であっても医薬品や医薬品分類のリスクアセスメントの結果、委任立法により適用除外されることがある。深刻な結末を迎える偽造の危険性が予測されるものでな

れば、安全機能は処方箋薬以外の医薬品や医薬品分類には導入されない。

監視 (第 111 条) : 加盟国当局は欧州医薬品庁と協力して、監視により、また、必要に応じ無予告監視により医薬品に対する法的要求が確実に遵守されるようにする。欧州連合並びに第三国の医薬品製造者や卸業者は繰返し監視の対象となる

一般人への遠隔販売 (第 85c 条) ^{注 4} : インターネットを通じた医薬品不正販売により一般人が偽造医薬品に晒されることは、保健衛生の重大な脅威である。医薬品指令はこの脅威を指摘する。一般人への医薬品小売の条件は欧州連合で調和されていないことを考慮し、加盟国は「欧州連合の機能に関する条約 (TFEU)」の範囲内で一般人への医薬品供給に条件を附す。

医薬品の遠隔販売を行う自然人、法人または法律で認可された団体は、加盟国の法律により一般人への医薬品供給と遠隔販売が認められる。許可を受けた人・団体は以下の事項を加盟国に届ける：氏名または企業名及び医薬品の発送場所の定住所；社会情報サービスにより医薬品の遠隔販売を開始した日付；使用するウェブサイトアドレスおよびウェブサイトの同定に必要な関連情報。

インターネット薬局サイトは EU 全体で認められている共通ロゴを表示する。この共通ロゴから一般人が許可薬局に繋がることができる。すべての許可インターネット薬局は各加盟国の中央ウェブサイトにつながっており、中央ウェブサイトリストに登録される。各国で運営するウェブサイトはさらに EU ウェブサイトに接続する。また、市民はインターネットによる医薬品購入の危険性について情報提供を受ける。

各加盟国の中で社会情報サービスにより一般人に医薬品の遠隔提供が許可、認可され

^{注 4} 第 VIIa 章として新たに追加された

ている人・団体の情報を加盟国ウェブサイト
に登載されていることを欧州医薬品庁ウェブ
サイトは明記する。

国民の認識（第 85d 条）：欧州委員会は欧州
医薬品庁及び加盟国当局と協力して、一般市
民向けに偽造医薬品の危険情報を普及する。
これはインターネットにより違法供給される
医薬品の危険性について消費者の認識を高め
る。また、共通ロゴ、加盟国ウェブサイト、
医薬品庁ウェブサイトの機能についても広報
する。

患者への危険医薬品の配送防止（117 条）：
加盟国は危険性が疑われる医薬品が患者に配
送されるのを防止するシステムを整える。こ
のシステムは偽造疑い医薬品や品質不良疑い
医薬品の通報を受領し処理するとともに、勤
務時間内外を問わず販売承認取得者による流
通経路のすべての関係者からの回収や当局の
命令まで及ぶ。このシステムは必要に応じ医
療専門家の協力を得て、患者からの回収も可
能にする。

もし、医薬品が保健衛生上重大な危険性を
有することが懸念される場合には、最初にそ
れを同定した加盟国当局はすべての加盟国及
び加盟国の流通経路のすべての関係者に遅滞
なく「迅速警報通告」を行う。この製品がす
でに患者の手元に配布されていると考えられ
る場合には、この製品を患者から回収するた
めに 24 時間以内に緊急に国民むけアナウ
ンスを行う。

国際協力：欧州委員会と加盟国は、欧州評議
会や欧州警察組織及び国連など、この問題に
関係する国際組織で進行する作業に協力し支
援する。欧州委員会は加盟国政府と関係を密
にし、さらに、世界レベルでの偽造医薬品の
蔓延と戦うために第三国政府と協力する。

罰則：新指令は国の法律違反に対して罰則を
規定する。罰則は同様の性質や重要性をもつ

違反に適用される罰則に比して軽いものであ
ってはならない。

委任立法：欧州委員会は (i)有効成分の GMP
GDP (ii)欧州連合への輸入ではなく持ち込
まれた医薬品に関する詳細なルール 並びに
(iii) 安全機能 に関して「欧州連合の機能に
関する条約」第 290 条により委任立法を採択
する権限を与えられる。第三国から欧州連合
へ輸出される有効成分の製造に適用される法
的枠組みの評価法の採択並びに、一般人に医
薬品を合法的に遠隔販売するウェブサイトをも
同定する共通ロゴに関して、施行権限が欧州
委員会に付与される。

施行日：この改正指令は公布後、18 か月と
1 日経った日から施行する。ただし、この改
正指令第 1 (6) 条 つまり医薬品指令

(2001/83/EC) 第 46b (2) (b) 条、第 46b

(3) 条、及び第 46b (4) 条は公布後 24 か
月経った日から施行する^{注5}。また、この改正
指令第 1 (8) 条、第 1 (9) 条、第 1 (11)
条及び第 1 (12) 条は公布後 36 か月経った
日から施行する^{注6}。

C-3 医療品の偽造と公衆衛生を脅かす 類似犯罪に関する欧州評議会条約

2010 年 12 月欧州評議会閣僚委員会は、世
界初となる偽造医療品並びに無承認医薬品
及び無適合医療機器の製造や供給を犯罪と
する医療品犯罪条約（MEDICRIME
Convention 医療品犯罪条約（私訳））を採
択した。2011 年には、署名のため開放され
る。

欧州犯罪問題委員会の 2009 年 11 月 9 日付
最終案と比較すると手続き規定の記載箇所が
2, 3 移動したが、これ以外は原案通り採択さ
れた。（移動箇所は案第 25 条第 4 項⇒採択文
第 23 条第 4 項、②案第 29 条⇒採択文第 28
条第 1 項後半へ）

^{注5} 有効成分の GMP に関する規定である

^{注6} 処方せん薬包装の安全機能に関する規定である

この条約は締約国に以下の行為を刑事犯罪とすることを求めた初めての国際刑法文書である：

- ・ 偽造医療品の製造
- ・ 偽造医療品の供給、供給の申し出、不正取引
- ・ 文書偽造
- ・ 無承認医薬品の製造と供給並びに適合要件を満たさない医療機器の市場供給
- ・ この条約は国内的、国際的に異部門行政の協力や、国内調整方策、公私の部門での予防対策、被害者や証人の保護の枠組みも提供している。さらに、締約国による条約の履行を監視するモニター機関の設立も視野に入れている。

医療品犯罪条約が署名のために欧州評議会加盟国及び非加盟国に開放されるが、これは最近採択された欧州委員会の他の条約と同様の取扱いである。偽造医薬品及び同様の犯罪によるグローバルな脅威を考慮し、医療品犯罪条約は世界的視野で作成されたものである。この条約はのちに閣僚委員会で決定する 2011 年の特定の日に署名のために開放される⁷⁾。

この条約の中心をなす実体刑法に関する第 II 章（私訳）を添付する⁸⁾。

C-4 米国 FDA の経口固形製剤の偽造防止用物理-化学的識別子挿入の企業向けガイダンス草案

米国では偽造医薬品の公衆衛生上の危害防止のために複数の新たな取組を行っているが、その一つとして、米国食品医薬品局（FDA）は 2009.7.6 に表記のガイダンス草案を公表した。コメント期間は 2009.10.13 までであったが、最終ガイダンスは未だに公表されていない。草案の骨子を紹介する⁹⁾。

C-4-1 経口固形製剤の偽造防止用物理-化学的識別子挿入の企業向けガイダンスの性格

冒頭にガイダンス案の性格が次のように明記されている。「ガイダンス案はその時点における FDA の考え方を示すもので、いかなる権利をも創造したり付与するものではなく、FDA や国民を拘束するものではない。該当法令の要件を満たすものであれば、代替法を用いることができる。代替法について議論を希望する者は FDA の本ガイダンス担当に連絡して欲しい。」というものである。

C-4-2 ガイダンスで推奨する物理-化学的識別子（骨子）

経口固形製剤に導入する物理-化学的識別子（Physical-Chemical Identifiers(PCIDs)) のデザインとして次のようなものが推奨されている。

- ・ 添加物として取扱われるような薬理的に不活性な物質、たとえば GRAS（Generally Recognised as Safe）や FDA 収載不活性成分ガイドの物質（IIG）など許可された直接食品添加物。
- ・ 製剤の本質、有効成分含量、品質、純度、有効性、安定性、バイオアベイラビリティに影響が無いもの
- ・ 投与剤の本質を保持するため、最少量の添加
- ・ PCID の挿入場所の工夫。外表部分であれば有効成分と接することが少なく有効成分の分解を早めるような相互作用も小さいと考えられる。
- ・ 腸溶剤など溶出性を調整した製剤にあっては溶出性への影響が無いこと
- ・ IIG や食品添加物でも使用量が超過したもの、使用未経験の物質、副作用の原因物質（アレルギー性、過敏性）は毒性リスクが懸念される。PCID の安全性評価方法については臨床審査課に相談のこと。
- ・ 一次包装の PCID にあっては、毒性、副作用が固形製剤に及ぼす影響が評価されているものを用いる。毒性が未確認の場合は移行しないこと。

NDA や ANDA(先発品、後発品の承認申請)

時に提出する資料についても記載されている。

例を示す。

C-5 医薬品供給経路の安全基準—処方箋薬 包装の標準数値型識別子 企業向け最終 ガイダンス 10)

「ガイダンスはその時点における FDA の考え方を示すもので、いかなる権利をも創造し、付与するものではなく、FDA や国民を拘束するものではない。該当法令の要件を満たすものであれば、代替法を用いることができる。代替法について議論を希望する者は FDA の本ガイダンス担当に連絡して欲しい。」

連邦食品医薬品法 (FFDCA) に 2007 年 9 月 27 日に追加された 505D 章は、保健福祉省 (HHS) 長官に偽造、不正転換、効力低下、品質低下、粗悪化、不正商標表示、期限切れから医薬品の供給経路を保護する技術を同定し実証することを要求した。HHS 長官は処方箋薬の同定、検証、真正性確認、履歴追跡の標準化法を優先的に開発するため特定の団体の助言を受けて、製造及び再包装・運送レベルで適用する標準数値型識別子 (SNI) を 30 カ月以内に開発することが求められた。再包装時に適用する SNI は製造時のそれと連結するものであり、また、同様の国際的な識別子と調和するものである。このガイダンスは今後 FDA が開発し履行する複数のガイダンスの最初のものである。

標準化数値識別子 (SNI) は具体的には次のようなものである。

連番化した国家医薬品コード (sNDC: serialized National Drug Code) である。

sNDC は医薬品の製品に対応した国家医薬品コード (NDC、21CFR Part207. 包装形態も含む) に、製造者または再包装者により個々の包装に付与されるユニークな連番 (数値・英字) が組み合わされたものである。連番は数値またはアルファ数値 (数値またはアルファベット) で 20 字以内である。

Example of a serialized National Drug Code (sNDC)		
NDC	+	SERIAL NUMBER
55555 666 77	+	11111111111111111111
labeler code + product code + package code		unique, up to 20 characters

D. 考察

世界レベルの偽造医薬品対策の中心となってきた IMPACT を復活させようとする WHO や関係国の努力はブラジルやインドなど反対する国との協議が実を結ばず、勧告案を 2011 年 5 月の WHO 総会に提出することができなかった。WHO 偽造医薬品対策は医薬品の知的財産権問題とは離れた健康問題であると再三の説得にも関わらず、IMPACT の復活が阻まれ、国際的な偽造医薬品対策が頓挫している事態を喜んでいるのはカウンターフィッターであろう。

ブラジルは IMPACT に強い疑念を表明しているが¹¹⁾、一方で、カウンターフィット薬に対する取り締まりを行い、またブラジルの研究開発型製薬工業会 Interfarma が、1000 人の州の役人や研究所の研修を行うなど、カウンターフィット薬対策に関心のない国ではない¹²⁾。

また、同じく IMPACT に懸念を表明しているインドはジェネリック薬の非関税障壁に対し強い警戒心を有している¹¹⁾。一方で、インドから輸出される医薬品にトレース・トラック・モニタリングシステムを 2011 年 7 月から導入し、外国輸出者の虚偽表示防止と国内からの違法輸出の抑止を図るなど、偽造医薬品対策にも熱心である。¹³⁾ それにも拘わらず、IMPACT の継続には両国とも慎重な姿勢を示し、IMPACT の再開に立ちはだかっている。偽造医薬品を駆逐しなければならないという思いは共通していると考えられるので、一日も早く各国が納得する形で世界レベルの対策推進が再開することを願う。

このような IMPACT を尻眼に欧州連合では改正医薬品指令が成立し、医薬品ブローカ