

し、民間企業や民間団体、専門家は参加が認められていない。第3回は2014年10月29-31日ジュネーブで開催され日本を含む63加盟国1地域経済統合体の政府が参加した。

2012年の総会決議 WHA65.19 では2016

年総会でMSMの進捗について見直すこととされているが、1年延期を要求することとなった。ここでは、第3回MSMの成果より、アルゼンチン、インドがリードした非公式技術会合の結果より、関連する勧告を[ボックス2]で紹介する。

[ボックス2]

第3回 不良医療品/偽造医療品 (SSFFC) に関する WHO 加盟国メカニズム (MSM) 報告書

Annex 1: 健康当局がSSFFCに結びつく行動、活動、態度を検出し対処するための勧告より II. 国家及び地域の担当当局が医療品SSFFCに結びつく行動、活動、態度を検出し対処する戦略⁷⁾

II. 1. 品質モニター及び規制

8. 確立した戦略と目的に立ち、作戦のアプローチは次の基軸を含むこと

- (a) 出発原料から最終製品まで現行GMP及びGDPを検証すること
- (b) 各取引及び所有権移転の起原/出所と送付先をチェックし、医療品供給網を検証すること
- (c) 供給網でのSSFFCの同定（市販後サーベイランス、税関その他の法執行機関や販売承認取得者との協力など、如何なる方法でも）
- (d) SSFFCに結びつく行動、活動、態度の同定と捜査
- (e) 検証及び/または分析のためのサンプル収集
- (f) 検出されたSSFFCの回収及び/または流通禁止(患者からの回収も含む)

II. 2. 追跡(track and trace)システムからの警告

- 9. 製品追跡システムはSSFFCに結びつく行動、活動、態度を検出するのに有益なツールである。このシステムを立ち上げるに当たっては、的を絞った監視を行うためには警告が発せられた環境を観察することが重要である。
- 10. 警告の追跡には、コードの重複並びに、盗難や破壊、国外販売、患者への交付により、以前無効にされた連番製品の横流しやこれに類する状況を考慮に入れる必要がある。
- 11. 追跡システムから発せられた警告はすべて考慮し評価されなければならない。公衆衛生に大きなリスクを有すものが優先されなければならない。」 ボックス終わり

E. 結論

欧州評議会医薬品犯罪条約が発効まであと1か国の批准を待つのみとなったことから初

めの偽造医薬品国際条約による統率が現実的なものとなった。また、EU及び米国では偽造医薬品に対抗するための主要な立法作業（EU偽造医薬品指令2011、米国医薬品流通

網防衛法 2013)が終了し、実施段階に入った。

今後特に注目されるのは EU の安全機能 (SF) の装着と米国の医薬品流通の電子的追跡である。両者とも二次元バーコードの使用が考えられており、我が国が導入しようとしているデータバー方式とは異なっている。正規・不正規の医薬品流通に大きな影響を及ぼすこれらの動向を中心に、今後とも欧米の偽造医薬品対策の実施状況をフォローすることは我が国の対策を考慮する上で重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 木村和子, 偽造医薬品について, 公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター, KNOW News Letter 第 92 号, 16-24, 2015 年 3 月

2. 学会発表

1) K.Kimura, Ensure the quality and integrity of medicines for the end users, 平成 26 年度 集 団 研 修 薬 事 行 政 (Good Governance of Medicines for Pharmaceutical Regulation Authorities), 社 団 法 人 国 際 厚 生 事 業 団 (Japan International Corporation of Welfare Services(JICWELS)), 2014 年 11 月 28 日, 東京

2) K Kimura, What should be done to decrease pharmaceutical crimes?:focusing on counterfeit medicines-Role of academia-, Addressing Pharmaceutical Crime Anticounterfeiting Program for Safe Medicines, For Japan Pharmaceutical

Manufacturers Association May 15, 2014 Tokyo

3) 木村和子, 世界と日本の偽造医薬品の現状, 第 1 回偽造医薬品・指定薬物対策推進会議, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 2014 年 4 月 10 日, 東京

H. 引用文献

1) Commission Delegated Regulation (EU) No 1252/2014 of 28 May 2014, supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council with regard to principles and guidelines of good manufacturing practice for active substances for medicinal products for human use, Official Journal of the European Union, L 337/1, 25.11.2014

2) Commission Implementing Regulation (EU) No 699/2014 of 24 June 2014, on the design of the common logo to identify persons offering medicinal products for sale at a distance to the public and the technical, electronic and cryptographic requirements for verification of its authenticity, Official Journal of the European Union, L 184/5, 25.6.2014

3) European Commission, Health and Consumers Directorate – General, Delegated Act on The Detailed Rules for a Unique Identifier for Medicinal Products for Human Use, and Its Verification, Concept Paper Submitted for Public Consultation, Brussels, 18/11/2011, Sanco.ddg1.d.3(2011)1342823

4) European Commission, Directorate - General for Health and Food Safety, Implementation measures by the Commission in the context of Directive

2011/62/EU – overview and state of play, accessed 30/3/2015

5) Connie Jung, RPh, PhD, U.S. FDA, Drug Supply Chain Security Act, Overview and Implementation, NACDS Total Store Expo, August 24, 2014

6) The Federal Register (US), The Drug Supply Chain Security Act Implementation : Product Tracing Requirements – Compliance Policy ;

Guidance for Industry ; Availability, A Notice by the Food and Drug Administration on 12/31/2014

7) WHO, Report of the third meeting of the Member State mechanism on substandard / spurious / falsely-labelled falsified / counterfeit medical products, 3rd Meeting MSM on SSFFC, Agenda item 8, A/MSM/3/3, 31 October 2014

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

模造薬による健康被害に関する調査

分担研究者 坪井宏仁 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
研究協力者 木村和子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
吉田直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
Mohammad Sofiqur Rahman
(金沢大学大学院医薬保健総合研究科)

研究要旨

【目的】模造薬は、世界各地で流通しており、人々の健康を脅かしている。しかしながら、その情報は極めて限られており、その健康被害に関する正確な報告はほとんどない。近年の模造薬の健康への影響に関する論文を検索し、どのような被害が起きたのかをより正確に把握することを目的とした。

【方法】PubMed を用いて、検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」で、2013 年以降に PubMed に掲載された文献を新たに検索した。ヒットした全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造薬による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果】259 の論文がヒットし、全文を確認でき、英語で書かれた文献は 99 であった。通読したところ、42 の論文が模造医薬品関連の内容で、そのうち模造薬による健康被害の内容が記載された論文は、原著が 1 編症例報告が 1 編であった。それぞれ、眼科手術の際の偽造ベバシズマブ硝子体内注入時の視野障害、模造精力増強剤に含まれるシルデナフィル以外の多量なグリベンクラミドによる低血糖が報告されていた。

【結論】これらの症例は、治療目的となる有効成分以外の物質による健康被害であるが、より多くの模造薬による健康被害は有効成分の含量不足または剤形（型）や変性による吸収不十分であるため、それらの被害も把握する必要もある。

A. 研究目的

模造模造薬は新興国や発展途上国を中心に世界各地で流通しているが、その粗悪な品質のため、健康に害を与え、時には死に至ることもあり、個人の健康上ばかりでなく公衆衛生上・医療経済上の負担も大きい。世界保健機構 (World Health Organization: WHO) は、模造薬は先進国では医薬品の 1% 未満、発展途上国では 10~30% 存在すると報告してい

る [WHO, 2006]。このような問題が想定できるにも関わらず、世界的な問題の詳細は不明である。低品質医薬品による健康被害の実態に関する文献は、多少の報告はあるが [Caudron, 2008; Newton, 2006]、信頼性の高い報告が極めて少なく、正確な情報を得るのが困難である。たとえば、模造薬による健康被害はメディアの報道や規制当局の発表などにより、散発的または部分的に報告されることが多いものの、メディアの報道は不正確

まはた不十分なことがしばしばある。そこでわれわれは、学術論文により、より正確に模造薬による健康被害状況に関する調査をしてきた。

論文収集にあたって、PubMed を有効にかつ効率的に活用する方法を、「模造医薬品」を意味するさまざまな単語を検索式に用いてみることで、その検索においてヒットした論文のうち、模造薬による健康被害を報告している論文において高頻度で使用されている単語（平成 25 年度に行った当研究事業において、IBM SPSS Text Analytics for Surveys®を用いて PubMed、Scopus、Web of knowledge よりキーワードを抽出し、われわれが実際に目を通した論文を比較した）を検索式に用いてみることで調査をした。その結果、キーワード検索だけで模造医薬品による健康被害事例を的確に抽出するのは困難であり、その他に簡素な方法が見つからないことから、模造薬に関するキーワードを用いてヒットした論文を一つ一つ読むこと以外に有効な方法はないとわかった。

そこで、本年度は、近年の模造薬とその健康被害に関する論文を追加調査し、模造薬による健康被害事例に関する学術論文のデータベースを更新することを目的とした。

B. 研究方法

PubMed を用いて、検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」で、2013 年以降に PubMed に掲載された文献を新たに検索した（最終検索日：2015 年 2 月 28 日）。ヒットした全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造薬による健康被害に関する論文を抽出した。

C. 研究結果

まず 259 の論文がヒットした。そのうち、

全文を確認できたのは、105 で、英語で書かれた文献は 99 であった。通読したところ、42 の論文が模造医薬品関連の内容であった。そのうち模造薬による健康被害の内容が記載された論文は、原著が 1 編 [Wang et al., 2012]、症例報告が 1 編 [Kuramoto et al., 2015]、レビューが 1 編 [Almuzaini, 2013] であった。

Wnang らは、上海で起きた偽造ベバシズマブの硝子体内注入による健康被害について、男性 70 名、女性 46 名の患者のついて報告をしている。これは、2010 年 9 月の 8 日～10 日に上海第一人民医院眼科で起きた事件である。ベバシズマブの注入を受けた合計 116 名のうち 80 名に "endotoxin-induced ocular toxic syndrome" (EOTS®、内毒素誘発視覚中毒性症候群 (筆者訳)) による視覚障害と違和感が生じ、緊急の対応が必要となった。この事件は、内毒素による炎症の誘発が原因であった。有効成分ベバシズマブは検出されなかった。

Kuramoto らは、「Nangen Zengzhangsu®」という商品名の中国製と推察される精力増強剤を服用し、低血糖症状を起こし、救急搬送された患者の報告をした。この商品には、勃起不全治療薬であるシルデナフィルクエン酸塩が通常の 1 日用量 (25-50 mg) を下回る 7.7mg 含まれていた。それに加えて糖尿病治療薬であるスルホニルウレア (SU) 剤のグリベンクラミドが 122.7mg (日本の通常の 1 日用量 2.5 mg の 50 倍以上) と高用量含まれていたという。本報告書の目的には蛇足であるかもしれないが、Kuramoto らは、「San Bian Wan®」「Jiu Bian Wang®」「Lu Quan®」「Power 1 Walnut®」などの商品も同様の含有成分であると記載している [Poon et al., 2009; Low et al., 2009; Chaubey et al., 2010; Kao et al., 2009]。

Almuzaini らの論文については、レビューであるため、本調査の目的と合致せず、内容

の紹介は割愛する。

平成 24 年度に報告した歴年の健康影響事例の集計に本年度の新規文献を加えた一覧を付録に掲載した。

D. 考 察

2013 年以降に PubMed に掲載された模造薬とその健康被害について記載されている論文を、検索・抽出した。該当論文は結果に示した 2 編（原著と症例報告）のみであった。前年度までに判明したことは、PubMed は模造薬による健康被害事例を収集するデータベースとして他のデータベースと比べて優れており、適切な検索ワードを設定した上で抽出された論文を網羅的に読むことが該当論文を探すのに最適であることである。ウェブ上で得られるニュースや報告の類には、その他の報告も認められるが、本報告書の目的とは異なるため記載しなかった。

本調査と似た研究に Attaran らのレビューがある [Attaran et al., 2012]。この論文の目的は、模造薬または低品質医薬品の実態を EMBASE, MEDLINE, PubMed を用いて調査することで、健康被害状況については調査していないが、本調査の参考となる内容である。Attaran らは、厳格な方法論に乗っ取って行われた研究はほとんどなく、ほとんどの報告は模造薬と品質不良薬を区別しておらず、抗菌薬の薬効のみを調査したものが多くと述べている。その理由として、低品質の医薬品の多く流通する低所得国での調査が多いことが挙げられている。低所得国での問題は、各医薬品に必要な有効成分含量が不足していることであるという。この結果を考慮すると、今回の 2 件の健康被害以外の報告は珍しい部類に入ると考えられ、報告されなくとも有効成分の含量不足による効果不十分という健康被害はもっと多い可能性が高い。

E. 結 論

今回は新たに PubMed から得られた 2 例の模造薬による健康被害を報告した。しかしながら、これ以外にも模造薬の有効成分の含量不足等による健康被害が多く存在すると考えられるため、その調査方法も今後検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 引用文献

- 1) Almuzaini T, Choonara I, Sammons H. Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2013 Aug 17;3(8):e002923. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002923
- 2) Attaran A, Barry D, Basheer S, Bate R, Benton D, Chauvin J, Garrett L, Kickbusch I, Kohler JC, Midha K, Newton PN, Nishtar S, Orhii P, McKee M. How to achieve international action on falsified and substandard medicines. *BMJ*. 2012 Nov 13;345:e7381. doi: 10.1136/bmj.e7381.
- 3) Caudron J.M. Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. *Trop. Med. Int. Health*. 2008; 13:1062–1072.
- 4) Chaubey SK, Sangla KS, Suthaharan EN, Tan YM. Severe hypoglycaemia associated with ingesting counterfeit medication. *Med J Aust*. 2010 Jun 21;192(12):716-7.
- 5) Kao SL, Chan CL, Tan B, Lim CC,

- Dalan R, Gardner D, Pratt E, Lee M, Lee KO. An unusual outbreak of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2009 Feb 12;360(7):734-6. doi: 10.1056/NEJMc0807678.
- 6) Kuramoto N, Yabe D, Kurose T, Seino Y. A case of hypoglycemia due to illegitimate sexual enhancement medication. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Apr;108(1):e8-e10. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.014. Epub 2015 Feb 23.
- 7) Low MY, Zeng Y, Li L, Ge XW, Lee R, Bloodworth BC, Koh HL. Safety and quality assessment of 175 illegal sexual enhancement products seized in red-light districts in Singapore. *Drug Saf.* 2009;32(12):1141-6. doi: 10.2165/11316690-000000000-00000.
- 8) Newton P.N. Counterfeit anti-infective medicines. *Lancet Inf. Dis.* 2006; 6:602–613.
- 9) Poon WT, Lam YH, Lee HH, Ching CK, Chan WT, Chan SS, Lai CK, Tse ML, Chan AY, Mak TW. Outbreak of hypoglycaemia: sexual enhancement products containing oral hypoglycaemic agent. *Hong Kong Med J.* 2009 Jun;15(3):196-200.
- 10) Wang F, Yu S, Liu K, Chen FE, Song Z, Zhang X, Xu X, Sun X. Acute intraocular inflammation caused by endotoxin after intravitreal injection of counterfeit bevacizumab in Shanghai, China. *Ophthalmology.* 2013 Feb;120(2):355-61. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.083. Epub 2012 Oct 18.

表 1. 模造薬による健康被害（重複事例を含む）

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文
1	2010	中国	80人が急性眼内炎、うち21人が前房蓄膿と重度の硝子体炎	ベバシズマブ	Wang F. et al., Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):355-61.
2	2010	中国	80人が急性眼内炎、うち21人が前房蓄膿と重度の硝子体炎	ベバシズマブ	Sun et al., N Engl J Med. 2011 Jul 28;365(4):378-9.
3	2009	中国	2人が死亡、9人が入院	通常の6倍量のグリベンクラミド	Holzgrave et al., J Pharm Biomed Anal. 2011 Jun 25;55(4):679-87.
4	2009	中国	2人が死亡	含有量の多いグリベンクラミド	Cheng. J Diabetes Sci Technol. 2009 Nov 13(6):1516-20.
5	2009	中国	2人が死亡	通常の6倍量の糖尿病治療薬	Lewis. CMAJ. 2009 Nov 10;181(10):E237-8.
6	2008	アメリカ合衆国	81人が死亡、何百件ものアレルギー反応	中国製のヘパリン	Lewis. CMAJ. 2009 Nov 10;181(10):E237-8.
7	2008	アメリカ合衆国、ヨーロッパのいくつかの国	62人が死亡した。	輸入したヘパリン	Alfadl et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
8	2008	シンガポール	重度の低血糖により150人が病院に搬送、7人が神経低糖症により昏睡状態、4人が死亡	糖尿病治療薬が混入したホスホジエステラーゼV阻害薬	Kao et al., N Engl J Med 360:7:734-6.
9	2008	ナイジェリア	約100人の幼児が死亡	パラセタモールシロップ	Marini et al., J Pharm Biomed Anal. 2010 Dec 15;53(5):1278-87.
10	2007	カナダ	58歳の女性が死亡	インターネットで購入した致死量の15倍量のアルミニウムを含んだタイレノール	Cheng et al., Health Law Can. 2008 Jun;28(3-4):78-89.
11	2007	カナダ	57歳の女性が死亡	インターネット薬剤師から購入した抗うつ薬	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.
12	2007	パナマ	100人以上の子供が死亡	エチレングリコールが混入したパラセタモールや鎮咳シロップ	Alfadl et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
13	2006	カナダ	58歳の女性が死亡、肝臓から通常の15倍以上の量のアルミニウム、リン、チタン、ストロンチウム、スズ、ヒ素および他金属が検出	インターネットで購入した偽造薬	Jackson et al., Int J Clin Pract. 2012 Mar;66(3):241-50.
14	2006	カナダ	4人が死亡	タルクで作られたノルバスク	Cheng et al., Health Law Can. 2008 Jun;28(3-4):78-89.
15	2006	パナマ	100人以上が死亡	グリセリン	Marini et al., J Pharm Biomed Anal. 2010 Dec 15;53(5):1278-87.
16	2006	ミャンマー	23歳の男性が死亡	アーテスネート	Atemnkeng et al., Trop Med Int Health. 2007 Jan;12(1):68-74.
17	2005	アメリカ合衆国	5人が死亡	含有量の多いデキストロメトトルファン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88
18	2005	ミャンマー	脳性マラリアにより23歳の男性が死亡	含有量の少ないアーテスネート	Newton et al., PLoS Med. 2006 Jun;3(6):e197.
19	2004	アルゼンチン	貧血患者が死亡	鉄剤注射	Zumoff. Nephrol News Issues. 2007 Feb;21(3):22.
20	2002	アメリカ合衆国	1人の女性が死亡	表示規格の1/20のエポエチンアルファ	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.
21	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネートとして売られていた含有量の少ないスルファドキシニ/ピリメタミン	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.
22	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネートとして売られていた含有量の少ないスルファドキシニ/ピリメタミン	Rassool J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.
23	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネートとして売られていた含有量の少ない抗マラリア薬	Mukhopadhyay. Anal Chem. 2007 Apr 1;79(7):2622-7.
24	1998	インド	39人が死亡	エチレングリコールが混入したパラセタモールや鎮咳シロップ	Alfadl et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
25	1998	インド	30人の幼児が死亡	ジエチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Mukhopadhyay. Anal Chem. 2007 Apr 1;79(7):2622-7.
26	1998	ブラジル	約200件の望まれない妊娠	避妊薬	Wertheimer et al., Expert Opin Drug Saf. 2005 Jul;4(4):619-22.
27	1998	ブラジル	約200件の望まれない妊娠	避妊薬	Wertheimer et al., J Am Pharm Assoc. 2003 Nov-Dec;43(6):710-7
28	1998	ブラジル	200以上の妊娠	小麦で作られた経口避妊薬	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88
29	1998	ロシア	1,000人が入院	インスリン	J Am Pharm Assoc (2003). 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88
30	1996	ハイチ	59人の子供が死亡	解熱薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.
31	1996	ハイチ	75人の子供が死亡	エチレングリコールが混入した解熱薬	Wertheimer et al., J Am Pharm Assoc. 2003 Nov-Dec;43(6):710-7
32	1996	ハイチ	80人以上の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Baratta et al., Croat Med J. 2012 Apr;53(2):173-84.
33	1995	ニジェール	2,500人が死亡	ナイジェリアから送られた有効成分が含まれていない髄膜炎ワクチン	Nsimba. East Afr J Public Health. 2008 Dec;5(3):205-10.
34	1995	ニジェール	2,500人が死亡	髄膜炎ワクチン	Kelesidis et al., J Antimicrob Chemother. 2007 Aug;60(2):214-36.
35	1995	ニジェール	2,500人が死亡	髄膜炎ワクチン	Zarocostas. BMJ. 2006 Feb 25;332(7539):444.
36	1995	ニジェール	約2,500人が死亡	有効成分のないワクチン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文
37	1995	ニジェール	2,000人が死亡	髄膜炎ワクチン	Wertheimer et al., Res Social Adm Pharm. 2009 Mar;5(1):4-16.
38	1995	ニジェール	2,500人が死亡	髄膜炎ワクチン	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.
39	1995	ニジェール	2,500人が死亡	髄膜炎ワクチン	Zumoff. Nephrol News Issues. 2007 Feb;21(3):22.
40	1995	ニジェール	2,500人が死亡	髄膜炎ワクチン	Burki. Lancet Infect Dis. 2010 Sep;10(9):585-6.
41	1995	ニジェール	2,500人が死亡	髄膜炎ワクチン	Manchester. Nurs N Z. 2005 Apr;11(3):10.
42	1995	ニジェール	2,500人が死亡	髄膜炎ワクチン	Rassool. J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.
43	1995	ニジェール	2,500人が死亡	髄膜炎ワクチン	Mukhopadhyay. Anal Chem. 2007 Apr 1;79(7):2622-7.
44	1995	ニジェール	2,500人が死亡	髄膜炎ワクチン	Vastag. JAMA. 2003 Aug 27;290(8):1015-6.
45	1995	ハイチ	85人の子供が死亡	エチレングリコールが混入したパラセタモールや鎮咳シロップ	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
46	1992	ナイジェリア	47人の子供が死亡	プロピレングリコールの代わりにジエチレングリコールが溶解液として使用されたパラセタモール	Oshikoya et al., Ann Afr Med. 2010 Oct-Dec;9(4):203-12.
47	1992	バングラディッシュ	233人の子供が死亡	凍結防止剤で汚染されたパラセタモールシロップ	Manchester. Nurs N Z. 2005 Apr;11(3):10.
48	1990	ナイジェリア	109人の子供が死亡した。	プロピレングリコールの代わりにジエチレングリコールが使用されたパラセタモールシロップ	Garuba et al., Global Health. 2009 Oct 29;5:14.
49	1990	ナイジェリア	100人以上の子供が死亡、何人かは入院	プロピレングリコールの代わりにジエチレングリコールが使用されたパラセタモールシロップ	ten Ham. Adverse Drug React Toxicol Rev. 1992 Spring;11(1):59-65.
50	1990	ナイジェリア	109人の子供が死亡	エチレングリコールにより汚染されたパラセタモールや鎮咳シロップ	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
51	1990	バングラディッシュ	339人の子供が死亡	エチレングリコールにより汚染されたパラセタモールや鎮咳シロップ	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
52	1989	ハイチ	89人が死亡	ジエチレングリコールを使用したパラセタモールや鎮咳シロップ	Cohen et al., Clin Pharmacol Ther. 2007 Mar;81(3):445-9.
53	1988	ナイジェリア	21歳の女性が高血糖により死亡	インスリン	Cheng. J Diabetes Sci Technol. 2009 Nov 1;3(6):1516-20.
54	1988	ナイジェリア	1人の女性が死亡	インスリン	Lewis. CMAJ. 2009 Nov 10;181(10):E237-8.
55	不明	日本	低血糖	グリベンクラミドが混入したシルデナフィル	N.Kuramoto et al., Diabetes Res Clin Pract. 2015 Apr;108(1):e8-e10.
56	不明	アルゼンチン	2人の女性が死亡、1人は26週の未熟児を出産	鉄剤	Jackson et al., Int J Clin Pract. 2010 Mar;64(4):497-504.
57	不明	アルゼンチン	2人の女性が死亡、1人は26週の未熟児を出産	鉄剤	Stoneman et al., J Midwifery Womens Health. 2011 Nov-Dec;56(6):636-8.
58	不明	オーストラリア	54歳の男性が重度の低血糖により入院	ベトナムで購入したグリベンクラミドが混入したシアリス	Chaubey et al., Med J Aust. 2010 Jun 21;192(12):716-7.
59	不明	カナダ	心臓発作および脳卒中により死亡	タルクを押し固めて作られたノルバスク	Teichman. Fam Pract Manag. 2007 Mar;14(3):33-5.
60	不明	カンボジア	アーツネート耐性の発生	アーツネート	Newton et al., BMJ. 2002 Apr 6;324(7341):800-1.
61	不明	シンガポール	150人が病院に搬送、7人が神経低糖症により昏睡状態、4人が死亡	グリブライドが混入したタダラフィルと生薬	Jackson et al., Int J Clin Pract. 2010 Mar;64(4):497-504.
62	不明	シンガポール	低血糖により150人が病院に搬送、神経低糖症により11人が死亡、24人に後遺症	通常の6倍量のグリブライドが混入した性機能改善薬	Hellstrom. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):1-3.
63	不明	シンガポール	1人の男性が死亡	グリブライドにより汚染された勃起不全治療薬	Liang et al., Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
64	不明	シンガポール	重度の低血糖により150人が病院に搬送、4人が死亡	グリブライドが混入したシルデナフィル	Dean et al., Int J Clin Pract. 2010 Aug;64(9):1319-22.
65	不明	ニジェール	2,500人が死亡	生理食塩水からなる髄膜炎ワクチン	Reynolds et al., Global Health. 2010 Nov 15;6:21.
66	不明	ハイチ	75人の子供が死亡	エチレングリコールが混入した解熱薬	Wertheimer et al., Expert Opin Drug Saf. 2005 Jul;4(4):619-22.
67	不明	ハイチ、ナイジェリア、バングラディッシュ、インド、アルゼンチン	500人以上が死亡	ジエチレングリコールが混入したパラセタモールシロップ	Cockburn et al., PLoS Med. 2005 Apr;2(4):e100.
68	不明	パナマ	約200人が死亡	グリセリンの代わりにジエチレングリコールを使用した鎮咳シロップ	Seiter. Clin Pharmacol Ther. 2009 Jun;85(6):576-8.
69	不明	不明	500人以上が死亡	ジエチレングリコールが混入したパラセタモールや鎮咳シロップ	Newton et al., Lancet Infect Dis. 2006 Sep;6(9):602-13.
70	不明	不明	2,500人が死亡	有効成分のないワクチン	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
71	不明	アメリカ合衆国	皮膚の発疹、組織の膨張	セロステイム	[No authors listed] AIDS Patient Care STDS. 2001 Aug;15(8)
72	不明	イギリス	26歳の男性が腹痛と脳障害	インターネットで購入したシルデナフィル	Barber et al., J R Soc Med. 2011 Mar;104(3):120-3
73	不明	ブラジル	189人の女性が望んでいない妊娠	避妊薬	Stearn. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-61

表 2. 非模造薬による健康被害

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文
1	2008	アメリカ合衆国	785件のアレルギー反応、81人が死亡	中国製の過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリン	Labadie. Int J Risk Saf Med. 2012;24(1):37-9.
2	2008	アメリカ合衆国	少なくとも81人が死亡	中国製の過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリン	[No authors listed]. Lancet. 2008 May 10;371(9624):1551.
3	2008	中国	12人が死亡	溶解液としてジェチレングリコールを使用したアルミラリシンA(亮菌甲素)	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
4	2008	ナイジェリア	84人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入したteething formula (幼児用調製乳)	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
5	2008	ナイジェリア	少なくとも118人の子供が死亡	エチレングリコールが混入した歯みがき粉	Reynolds et al., Global Health. 2010 Nov 15;6:21.
6	2008	ナイジェリア	34人の子供が死亡、50人以上が腎障害により入院	ジェチレングリコールを使用したteething mixture ("My Pikin")	Bonati., Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
7	2007	アメリカ合衆国	約100人が死亡	過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリン	Holzgrabe et al., J Pharm Biomed Anal. 2011 Jun 25;55(4):679-87.
8	2006	中国	23歳の男性の腎臓感染症が悪化	抗生物質	Lewis. CMAJ. 2009 Nov 10;181(10):E237-8.
9	2006	パナマ	78人が死亡	ジェチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
10	2006	パナマ	100人以上の子供が死亡	グリセリンの代わりにエチレングリコールを使用した鎮咳薬	Reynolds et al., Global Health. 2010 Nov 15;6:21.
11	2005	オーストラリア	1人が死亡	ジェチレングリコールが混入した洗浄液	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
12	2004	中国	50人以上の幼児が死亡	品質不良の幼児用粉ミルク	Cockburn et al., PLoS Med. 2005 Apr;2(4):e100.
13	2000	中国	71歳の男性が腹痛と血便	ラベルを張り替えたクリノリル	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
14	1999	セネガル	38歳の男性が熱帯熱マラリアを発症	メフロキン	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
15	1998	インド	33人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入した鎮咳・去痰シロップ	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
16	1998	インド	8人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入したバラセタモール	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
17	1998	インド	33人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
18	1998	インド	少なくとも30人が死亡	ジェチレングリコール	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.
19	1998	インド	30人の幼児が死亡	ジェチレングリコールを使用したバラセタモールや鎮咳シロップ	Rassool. J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.
20	1998	不明	30人以上の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Gautam et al., Postgrad Med J. 2009 May;85(1003):251-6.
21	1998	ブラジル	望まれない妊娠	効果のない避妊薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.
22	1997	ハイチ	64歳の男性が憩室炎悪化、白血球数上昇	シプロフロキサシン	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
23	1995-1996	ハイチ	腎不全により85人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入したアセトアミノフェンシロップ	Ziance. J Am Pharm Assoc (2003). 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88.
24	1995	インド、インドネシア	63歳の男性が血圧、コレステロール値上昇	降圧薬、高脂血症治療薬	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
25	1995	ハイチ	85人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入したバラセタモール	Alkahtani. Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
26	1995	ハイチ	多くの子供が死亡	有害な化学物質が混入したバラセタモールや鎮咳シロップ	Burki. Lancet Infect Dis. 2010 Sep;10(9):585-6.
27	1995	ハイチ	89人が死亡	ジェチレングリコールを使用したバラセタモールや鎮咳シロップ	Rassool. J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.
28	1995	ハイチ	89人が死亡	ジェチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Vastag. JAMA. 2003 Aug 27;290(8):1015-6.
29	1995	バングラディッシュ	51人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
30	1995	ニジェール	300人以上が死亡、約60人に後遺症	海水で作られた髄膜炎ワクチン	Stearn. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-61
31	1992	アルゼンチン	15人が死亡	ジェチレングリコールが混入したプロポリスシロップ	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
32	1992	ナイジェリア	47人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
33	1990	ナイジェリア	47人の子供が死亡	溶解液としてジェチレングリコールを使用したバラセタモール	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
34	1990	ナイジェリア	100人が死亡	有毒溶媒で薄められた鎮咳薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.
35	1990	ナイジェリア	109人の子供が死亡	バラセタモール	Alubo. Soc Sci Med. 1994 Jan;38(1):97-103.

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

表 3. 模造薬による健康被害事例（重複を除く）

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文
1	2010	中国	80人が急性眼内炎、うち21人が前房蓄膿と重度の硝子体炎	ベバシズマブ	Wang F. et al., Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):355-61.
2	2009	中国	2人が死亡、9人が入院	通常の6倍量のグリベンクラミド	Lewis. CMAJ. 2009 Nov 10;181(10):E237-8.
3	2008	アメリカ合衆国	785人がアレルギー反応、約100人が死亡	中国製の過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリン	Alfadl et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
4	2008	シンガポール	重度の低血糖により150人が病院に搬送、7人が神経低糖症により昏睡状態、4人が死亡	グリベンクラミドが混入したタダラフィル	Kao et al., N Engl J Med 360:7:734-6.
5	2008	ナイジェリア	約100人の幼児が死亡	ジエチレングリコールが混入したパラセタモールシロップ	Marini et al., J Pharm Biomed Anal. 2010 Dec 15;53(5):1278-87.
6	2007	カナダ	58歳の女性が死亡	インターネットで購入した致死量の15倍量のアルミニウムを含んだタイレノール	Cheng et al., Health Law Can. 2008 Jun;28(3-4):78-89.
7	2006	カナダ	4人が死亡	タルクで作られたノルバスク	Cheng et al., Health Law Can. 2008 Jun;28(3-4):78-89.
8	2006	パナマ	約200人が死亡	グリセリンの代わりにジエチレングリコールを使用した鎮咳シロップ	Seiter. Clin Pharmacol Ther. 2009 Jun;85(6):576-8.
9	2006	ミャンマー	23歳の男性が死亡	含有量の少ないアーテスネート	Atemnkeng et al., Trop Med Int Health. 2007 Jan;12(1):68-74.
10	2005	アメリカ合衆国	5人が死亡	含有量の多いデキストロトルファン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88.
11	2004	アルゼンチン	2人の女性が死亡、1人は26週の未熟児を出産	鉄剤注射	Stoneman et al., J Midwifery Womens Health. 2011 Nov-Dec;56(6):636-8.
12	2002	アメリカ合衆国	1人の女性が死亡	表示規格の1/20のエポエチンアルファ	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.
13	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネートとして売られていた含有量の少ないスルファドキシニピリメタミン	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.
14	1998	インド	39人の幼児が死亡	ジエチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Mukhopadhyay. Anal Chem. 2007 Apr 1;79(7):2622-7.
15	1998	ブラジル	約200人が望んでいない妊娠	小麦粉で作られた避妊薬	Wertheimer et al., Expert Opin Drug Saf. 2005 Jul;4(4):619-22.
16	1998	ロシア	1,000人が入院	インスリン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88.
17	1996	ハイチ	89人以上の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したパラセタモールシロップ	Baratta et al., Croat Med J. 2012 Apr;53(2):173-84.
18	1995	ニジェール	2,500人が死亡	有効成分のない髄膜炎ワクチン	Burki. Lancet Infect Dis. 2010 Sep;10(9):585-6.
19	1992	バングラディッシュ	339人の子供が死亡	ジエチレングリコールで汚染されたパラセタモールシロップ	Manchester. Nurs N Z. 2005 Apr;11(3):10.
20	1990	ナイジェリア	109人の子供が死亡	プロピレングリコールの代わりにジエチレングリコールが使用されたパラセタモールシロップ	Garuba et al., Global Health. 2009 Oct 29;5:14.
21	1988	ナイジェリア	21歳の女性が高血糖により死亡	含有量の少ないインスリン	Cheng. J Diabetes Sci Technol. 2009 Nov 1;3(6):1516-20.
22	不明	日本	低血糖	グリベンクラミドが混入したシルデナフィル	N.Kuramoto et al., Diabetes Res Clin Pract. 2015 Apr;108(1):e8-e10.
23	不明	イギリス	26歳の男性が腹痛と脳障害	インターネットで購入したシルデナフィル	Barber et al., J R Soc Med. 2011 Mar;104(3):120-3
24	不明	アメリカ合衆国	皮膚の発疹、組織の膨張	セロステイム	[No authors listed] AIDS Patient Care STDS. 2001 Aug;15(8)
25	不明	オーストラリア	54歳の男性が重度の低血糖により入院	ベトナムで購入したグリベンクラミドが混入したシアリス	Chaubey et al., Med J Aust. 2010 Jun 21;192(12):716-7.

図 1. 発生国別健康被害事例数

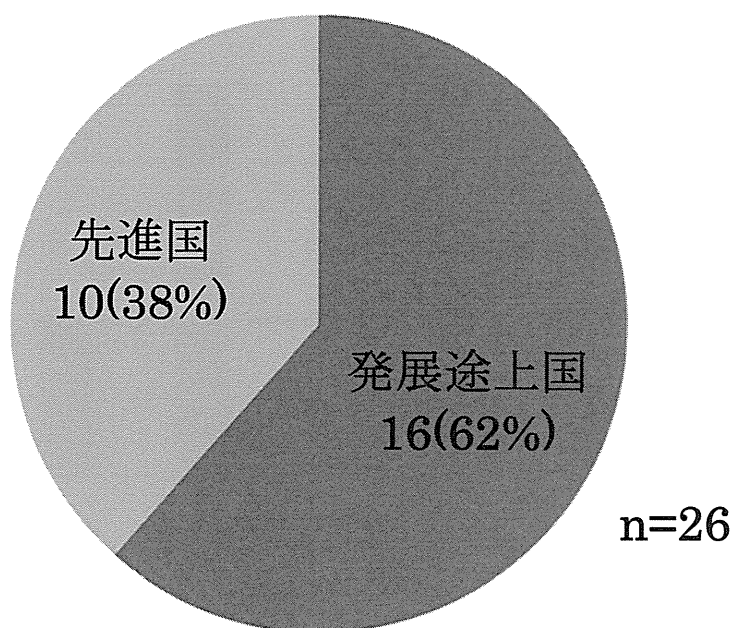


図 2. 発展途上国と先進国で使われた医薬品

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

図 3. 発生年別健康被害事例数

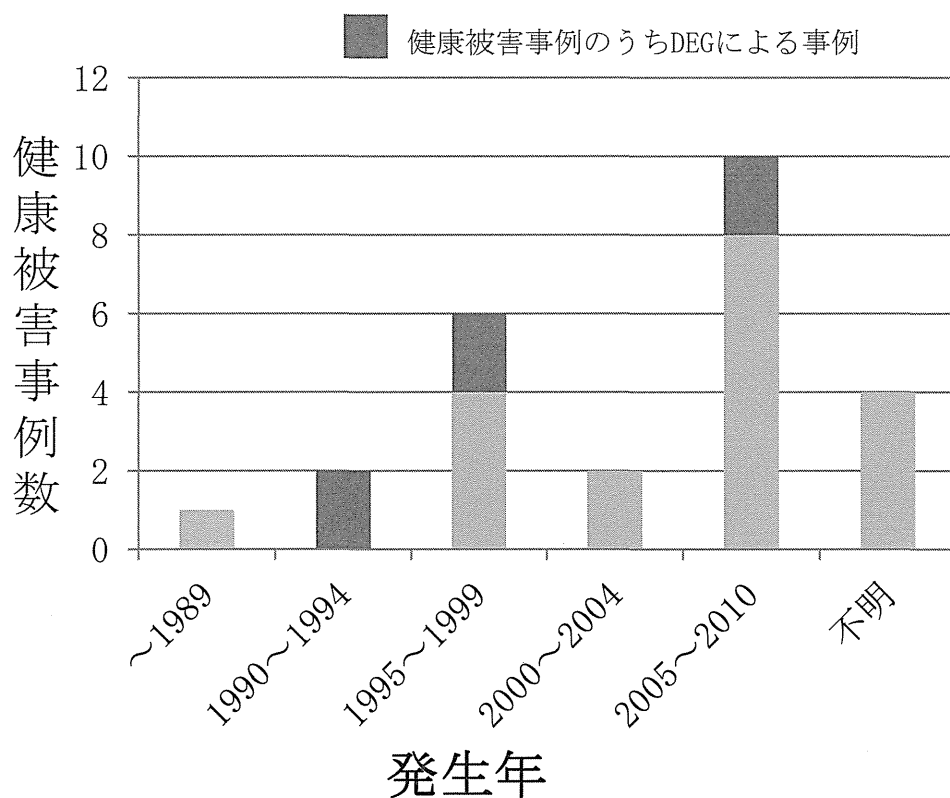


図 4. 医薬品別健康被害事例数

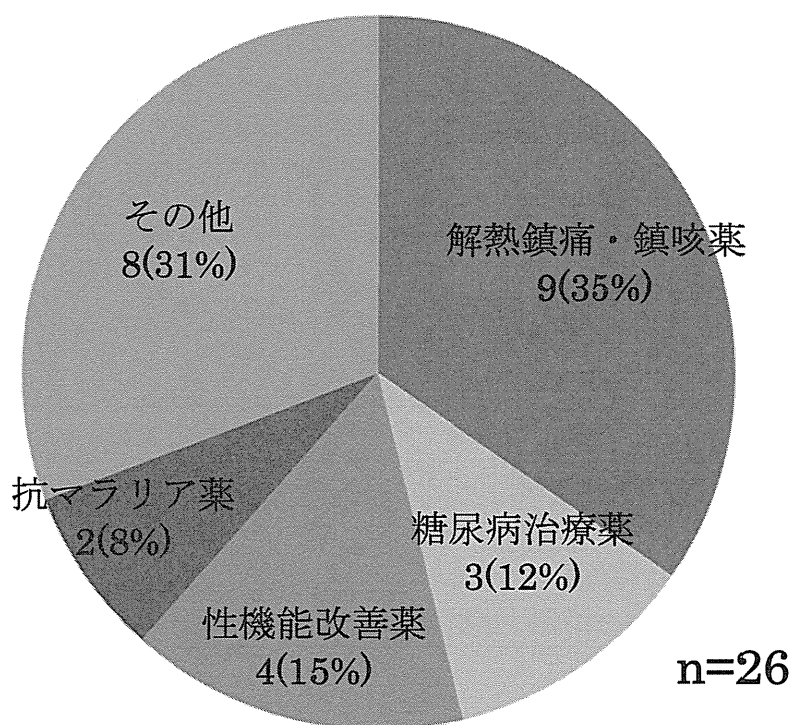


図 5. 医薬品態様別被害事例数

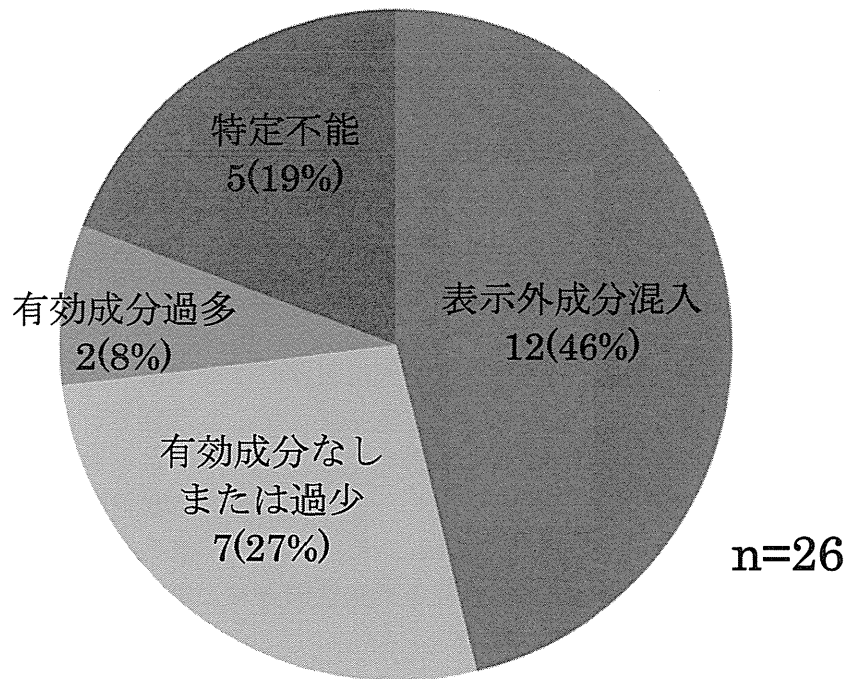
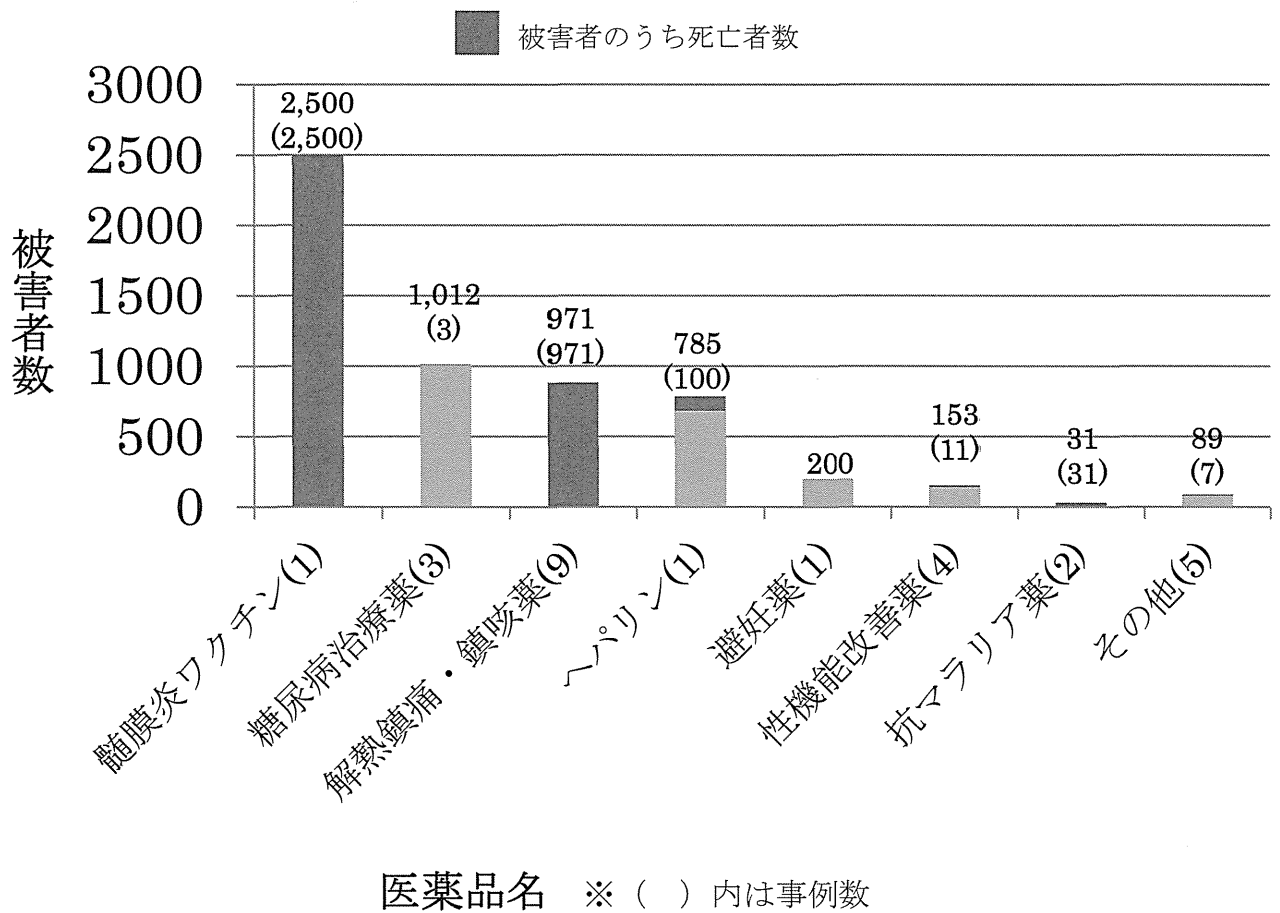


図 6. 医薬品別被害者数



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

個人輸入オメプラゾール製剤の真正性と品質に関する研究

分担研究者 吉田 直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
研究協力者 木村 和子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
杉浦 さくら (金沢大学医薬保健研究域薬学科)

研究要旨

【目的】オメプラゾールは、プロトンポンプ阻害薬の1つであり、一部の国では一般用医薬品として承認されているが、日本では処方箋医薬品として承認されている。カンボジアでは品質不良品が流通していたことから、本研究では、インターネット上に流通するオメプラゾール製剤を対象として、試買調査を実施し、その真正性と品質を明らかにすることを目的とした。平成25年度において、製品の購入、サイト観察、製品の発送形態および外観観察、真正性調査を行ったが、今年度は引き続き真正性調査および品質試験を行い、オメプラゾール製剤の個人輸入について総括した。

【方法】真正性調査として、製品の真正性、製造販売業者の合法性および発送業者の合法性調査への協力を引き続き依頼した。また、品質試験として製品に記載された局方に準じた確認試験、含量試験、含量均一性試験および溶出試験を行った。

【結果】真正性調査については、平成27年3月31日現在、催促にも拘らず質問票への回答が無く、真正品であるか否かは確認されていない。品質試験の結果、含量試験では2サンプル(7.1%)、含量均一性試験では1サンプルが不適合となったが、極端に含量の少ないサンプル、含量にばらつきのあるサンプルはなかった。溶出試験においては溶出性に問題のある製品はなかった。

【考察】インターネットを介して日本に個人輸入したオメプラゾールは外観に問題があったが、薬局方に準拠した品質試験に概ね適合したことから、局方上は製剤学的品質に大きな問題は認められなかった。しかし、東南アジアで品質不良が指摘されたオメプラゾール製剤と同じ製造者の製品がインターネット上で販売されていることから、引き続き品質に注意が必要である。さらに、インターネットで購入した製品には、適正使用の指導もないにも関わらず、日本で医療保険を適用して購入するよりも高額であった。英米では違法サイトとされ取締られている処方せん薬を処方箋未確認で販売する日本語サイトが横行しており、オメプラゾールの個人輸入は、極力避けるべきと思われた。

A. 研究目的

インターネットを介した個人輸入を利用することにより、処方箋医薬品や本邦未承認の

医薬品であっても一般消費者が自己責任のもとで容易に入手できるが、インターネット上に流通する医薬品の中に模造品が混在していることも確認されている。¹⁾

オメプラゾールは、プロトンポンプインヒビターの1つであり、逆流性食道炎や消化性潰瘍の治療に広く使用されている。米国等一部の国では一般用医薬品(OTC薬)として承認されているが、日本では処方箋医薬品として承認されている。

2010年においてカンボジアの薬局・薬店で購入したオメプラゾール製剤の約50%に溶出性不良が認められ、品質不良品の流通が明らかとなった。²⁾ これらの品質不良が指摘されたオメプラゾール製剤のほとんどは輸入製品であり、同じ製造者の製品が、日本語の個人輸入代行サイトで取り扱われていたことから、医薬品の個人輸入により、品質不良のオメプラゾール製剤が日本にも流通する可能性が考えられる。

平成26年度の本研究では、個人輸入により入手したオメプラゾール製剤の真正性と品質を調査し、模造品や品質不良のオメプラゾール製剤が日本に流入している可能性を明らかにすることを目的とした。なお、購入、外観観察については平成25年度の報告事項も合わせて、インターネットでオメプラゾール製剤を個人輸入する保健衛生上の問題について全般的に考察することとした。(購入、サイト観察、製品の外観観察の方法、結果は考察に必要なのでH25年度報告から再掲した。)

B. 研究方法

B-1. 試買対象サイトの選択方法

サイト検索エンジンとして汎用されているGoogle Japanを用い、検索ワードを「オメプラゾール AND 個人輸入」として、ヒットした日本語サイト全てと、「omeprazole AND personal import」としてヒットした英語サイト全てを試買対象サイトとした。

B-2. 試買対象製品及び購入数

本研究では、オメプラゾール20mg製剤の

先発品および後発品を試買対象製品として、インターネット上の個人輸入代行サイトで取り扱われていた全てを購入した。製品の購入は2013年8月19日～9月12日の間に行った。

試買対象1製品あたりの購入錠数は、70錠以上でかつ最も少ない錠数とした。

B-3. 個人輸入代行サイトにおける確認事項

試買対象サイトに記載されている次の事項を観察し、記録した。

- 1) サイト名、URL
- 2) 「特定商取引に関する法律」の必要表示事項(名称または氏名、所在地、住所、電話番号、価格その他対価に関する事項及び製品の引渡しと返品)
- 3) 送料、輸入代行手数料
- 4) 未承認医薬品、または医療用医薬品についての名称、写真、用法・用量、効能・効果、副作用等の広告の有無³⁾⁴⁾
- 5) 医師や薬剤師への相談勧奨、相談先
- 6) 個人輸入に関する説明

実際に入手した製品に、購入対象サイト、サイト表示製品名、発注数で区別するサンプルコードをアルファベット及びアラビア数字を用いて付した。

B-4. 入手製品の外観観察事項

実際に入手した各々の製品及び送付された梱包について、品質試験に入る前に外観の観察を行い、粗悪品の発見を行った。観察にはFederation International Pharmaceutical (FIP) リストを用い、これの観察項目および以下の項目に従って行った。

- 1) 製品名、剤形、含量
- 2) 製造会社、製造国
- 3) 製造年月日、有効使用期限、ロット番号、

承認番号

- 4) 添付文書の有無および記載言語
- 5) 日本語説明書の有無
- 6) 発送業者、発送国、発送形態、
- 7) 税関申告表記

B-5. 出所起源調査

入手した製品が正規の製造販売業者によって製造販売されたものであるかを確認するため、製品に記載されていた製造販売業者に対し、質問票および入手製品の一部又は写真をEメールで送付し、回答を依頼した。質問票には、外観観察等の結果に基づき、製品名、有効成分名、製品の形状、使用期限、外箱の記載等の真正性や製造販売業者の所在国における製造販売業の許可の有無および製品の承認の有無等に関する質問を記載した。回答のない業者にはメールや電話で協力依頼をした。

B-6. 発送国と発送業者の合法性調査

製品の発送業者の所在国の薬事規制当局に対して、発送された製品の製造販売の承認、発送業者の許可の有無、インターネットを介した医薬品の輸出入に関する規制等を記載した質問票を送付し、回答を依頼した。回答のない国と業者にはメールや電話で協力依頼をした。

B-7. 製造国への合法性調査

製造販売業者の所在国の薬事規制当局に対して、製造販売業者の許可の有無、製品の承認の有無、医薬品等の輸出入に関する規制、インターネットを介した医薬品の販売に関する規制の有無についての質問表を送付し、回答を依頼した。回答のない国にはメールや電話で協力依頼をした。

B-8. 品質試験

B-8-1. 含量試験

高速液体クロマトグラフィー・フォトダイオードアレイ検出(HPLC-PDA)法を用いて有効成分を定量した。

カラム：4.6mm×150mm column(C18)

カラム温度：30℃

流速：0.5 mL/min

注入量：10 μL

検出器：photo diode array 検出器（島津）

定量測定波長：302 nm

スペクトル測定範囲：200～400 nm

英国薬局方(BP)2009⁵⁾のDissolutionの頁に基づき測定した。判定基準として、10錠における有効成分の平均含量率が米国薬局方(USP)34版⁶⁾の規定の範囲である90.0-110.0%に当てはまらないものを品質不良であるとした。また、含量率が75.0%より小さく、125.0%より大きい錠剤が1錠でもある場合も品質不良とした。

B-8-2. 含量均一性試験

測定条件は含量試験と同様、BP2009⁵⁾のDissolutionの頁に従った。10錠の有効成分含有率を測定し判定値(Acceptance Value, AV値)を計算するとき、この値が15.0%を超えないとき適合とし(1st stage)、超えるときはさらに20錠を追加試験し(2nd stage)、計30錠からAV値を算出した。判定値が15.0%を超えず、かつ個々の製剤の含量がM±25.0%を超えないときは適合とした。

○判定値 $AV = |M - X| + ks$

X: 有効成分含有率の平均

M: $98.5 \leq X \leq 101.5$ のとき、 $M = X$

$X < 98.5$ のとき、 $M = 98.5\%$

$X > 101.5$ のとき、 $M = 101.5\%$

K: n=10 のとき 2.4、n=30 のとき 2.0

S: 標準偏差

B-8-3. 溶出試験

溶出試験は、インド薬局方 (IP) 2014⁷⁾など原則製品の外部包装に記載された薬局方に従った。また、購入したカプセル数の制約がある上に、USP34 版⁶⁾や IP2014⁷⁾は酸性条件で 6unit、中性条件で 6unit の計 12unit が必要なのに対し、BP2009⁵⁾は 1 サンプルにつき 6unit について、酸性条件での溶出試験を行ったのち、中性条件での溶出を行うため、USP34⁶⁾版や IP2014⁷⁾の半数(計 6unit)で試験を行えることから、薬局方の記載のない製品は、BP2009⁵⁾に準じて実施した。不適合の場合は、さらに 6unit(2nd stage)または 12unit(final stage)追加して試験を行い判定した。

1st stage

6unitすべての溶出率が Q+5%以上であれば適合。

2nd stage

さらに 6unit 追加試験を行い、12unit の平均溶出率が Q%以上かつ個々の溶出率が Q-15%未満のものがなければ適合。

3rd stage

さらに 12unit の追加試験を行い、24unit の平均溶出率が Q%以上かつ個々の溶出率が Q-25%未満のものがなければ適合。

それぞれの局方が定める Q 値は BP2009⁵⁾:65%、USP34 版⁶⁾:70%、第十六改正日本薬局方(JP)⁸⁾:75%、インド薬局方(IP)2014⁷⁾:70%、中国薬局方(CP)2010⁹⁾:75%である。

C. 研究結果

C-1. 個人輸入代行サイト

購入対象サイトの選択方法により抽出された日本語サイト 13 サイトより、製品を購入した。この 13 サイトでは処方箋は要求されなかった。また、英語サイトは、18 サイト抽出されたが、16 サイトにおいて処方箋を要

求されたため、残りの 2 サイトより製品を購入した。

特定商取引法の規定する通信販売における必要表示項目の実施状況を表 1 に示した。

事業者の会社住所、電話番号の記載が無いサイトは、どちらも同じ 2 サイト(13.3%)であった。事業者の名称または氏名が書かれていないサイトは、7 サイト(46.7%)であった。

製品を購入したサイトに記載されていた薬事法関連記載事項を表 2 に表す。薬事法および特定商取引法の規定をすべて満たしているサイトは 0 サイト(0%)であった。未承認薬・医療用医薬品の広告と疑われたサイトは 15 サイト(100%)であった。

C-2. 入手製品の概要と外観観察

入手製品の観察結果を表 3 に示した。

本研究では、全 15 サイトからオメプラゾール 20mg 製剤を合計 28 サンプル(17 社 17 製品)購入した。

1 サイトから日本製品を 6 サンプル購入した。そのうち、2 サンプルが先発品(日本製先発品)で、4 サンプルが後発品(日本製後発品)であった。外国製品は 20 サンプルが後発品(外国製後発品)、2 サンプルが一般用医薬品(外国製一般用医薬品)として売られていた。

個別包装シートを開けるとカプセルには穴が開いていないが中身の顆粒がカプセルの外に飛び出している製品が 1 サンプルあり、図 1 に示す。この製品には黒く汚れていたり、カプセルにひびやへこみがあった。黒ずんでいるカプセルの写真を図 2 に、ひびのあるカプセルの写真を図 3 に示す。他にも、へこみのあるカプセルがあるサンプルが 3 サンプルあり、これらはすべてインド製であった。へこみのあるカプセルの写真を図 4 に示す。

C-3. 購入価格

輸入代行業者に支払った金額および送料や輸入代行手数料を含む金額で1錠あたりの価格を算出した。

外国製後発品および外国製一般用医薬品と日本における後発品の薬価の1錠あたりの価格を図5に示す。外国製後発品の1錠あたりの価格の中央値は110.85円で、最高値は233円、最低値は35.3円であった。製品を購入した平成25年9月末において1ドル99.8円であり、この値を用いて外国製一般用医薬品の1錠あたりの価格を算出すると50.40円であった。日本製先発品の1錠あたりの価格は467.5円であった。日本製後発品の1錠あたりの価格の中央値は225.4円で、最高値は247.9円、最低値は183.6円であった。日本でのオメプラゾール20mg錠の先発品の薬価は153円、後発品20mg錠の薬価は76.6円または60.3円であった。今回入手した製品の送料および手数料を込めた1錠あたりの価格を図5に示す。

日本製先発品は2サンプルすべてが日本の先発品の薬価に比べて高価であった。日本製後発品は、4サンプルすべてが日本の後発品の薬価よりも高価であった。外国製後発品において、日本の後発品の薬価の76.6円よりも高価なサンプルは、12サンプル(54.5%)あった。外国製一般用医薬品の価格は、日本の後発品の薬価よりも安価であった。

外国製品の最低値は35.3円であり、薬価が76.6円である日本の後発品を3割負担で購入したときの1錠あたりの薬価は約23円であった。今回入手したサンプルすべてにおいて日本で購入した方が安価であることがわかった。

今回いずれかの品質試験において不適合となったサンプルおよび適合となったサンプルの1錠あたりの平均価格を図6に示す。不適合となった2サンプルの1錠あたりの価格は

それぞれ126円、118.2円であり、適合となったサンプルの1錠あたりの価格の中央値は132.8円であり、ほぼ同等であった。

C-4. 製造業者に対する真正性調査

製造会社12社に対し、2014年4月に製品の真正性についての質問票を送付した。2014年5月に2度催促をしたが、2015年3月現在、製造会社からの回答は得られておらず、真正品であるか否かは確認されていない。

C-5. 発送国と発送業者の実態調査

発送業者の所在国である、台湾、香港、タイ、オランダ、シンガポール、中国の薬事規制当局に対して2014年4月に発送業者の販売業の許可についての質問票を送付した。

2014年5月に2度催促をしたが、2015年3月現在、どの国からも質問票への回答は得られていない。

C-6. 製造国への合法性調査

本研究で入手したオメプラゾールの製造販売業者の所在国であるタイ、台湾、中国およびイギリスの薬事規制当局に2014年4月に製造業者の許可についての質問表を送付した。2014年5月に2度催促をしたが、2015年3月現在、どの国からも質問票への回答は得られていない。

C-7. 品質試験

品質試験の結果(サマリー)を表4に示した。

外観観察において中身の顆粒が飛び出していた製品(ID,13-005-OME-INT-100-1)は、いずれの品質試験においても適合であった。