

- ・ NABP Melissa : 「.pharmacy」のお披露目があり、複製されることもなく良い方法であること、要件を満たせばこの使用が許可されること、NABP は APEC の活動を支持している。
- ・ 電話講演 (伊) Di George が 2014 年 6 月に公表された EU ロゴについて説明し、加盟国のネット販売の範囲について情報提供された。それによると次の通りだった。

処方箋薬販売可：EU ではスウェーデン、デンマーク、独、フィンランド、英の 5 か国

東欧諸国は一般用のみ販売可 (FMD 通り)
これ以外の国はその間で躊躇している。

加盟国間で販売できる範囲が異なっている場合、インターネットで販売可能な薬の範囲をどうすれば良いのかが課題である。

(6) 今後の活動

翌日さらにグループ討議が続き、ツールキット修正の方向性を見出し、加盟国に送付する。

この会合でインターネットが議題になるのは 2016 年 8 月以降の模様である。

3. 医薬品連番・検証パイロットプロジェクトの提案¹²⁾

トラック 2 において、医薬品連番・検証パイロットプロジェクトが提案され、研修プログラム参加者にメールで案内された。製薬企業や流通企業、薬局などの参加が求められている。参加費用は不要である。

C-4-4 次回会合

2016 年 2 月 20-24 日にペルー国リマで開催される。本プログラムのロードマップ、進め方など全体像の紹介のほか、個別テーマとしては GMP、トラック & トレース、GDP、SSFFC サーベイランスとモニタリング、単一

コンタクトポイントの設立 (SPOC)、優良輸出入規範 (GIEP)、臨床及び小売薬局、検出技術について、講演が予定されていた (APEC /AHC, 2016APEC LOSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security)。

D. 考察

1. CoE 医薬品犯罪条約の発効

模造医薬品、模造医療機器 (以下「模造医薬品等」と記す) に関する初めての国際条約の医薬品犯罪条約が発効し、グローバルな偽造医療品の発生や流通に抑止効果を発揮することが期待される。ただし、履行状況の把握や加盟国間での情報や体験の共有などの運用は締約国会議の役割である。締約国会議には締約国数が 10 か国必要であり、さらなる締約国の増加が切望される。

2. 医薬品履歴管理システム

EU 模造医薬品指令 2011/62/EU の新たな規制の中で委任令公布まで最も時間を要した安全機能の仕様がついに公表された。2019 年までにほとんどの EU 加盟国で処方箋薬の交付時点でデータマトリックスによる真正性確認が可能になる。

米国でも、2023 年までに流通各段階での追跡システムが導入されることが医薬品流通網防衛法 (DSCSA) で決まっており¹⁰⁾、APEC でも追跡システムのパイロット導入に参加する企業を募っている¹¹⁾。

2015 年の MSM 会合により各国の医薬品履歴管理システム情報を収集し提供したことから、欧米以外の南米やアジアでも模造医薬品対策として医薬品履歴管理システムが導入されていることが明らかとなった。すなわち医薬品履歴管理システムが国レベルの模造医薬品対策としては国際的に広まっていることが明らかとなった。また、EU 以外の諸国は

流通の各段階まで辿ることを目標としていることも明らかとなった。ただし、その方式や対象医薬品の範囲は必ずしも、統一されたものではない。

このように政府レベルの偽造薬対策がグローバルにデータキャリアに集約しつつあることは、我が国が模造医薬品対策を考えるうえで参考となろう。

3. APEC LSIF グローバルな医薬品の完全性と供給網防衛に関する研修プログラム

この研修プログラムの性格は各国の SSFFC への対応力強化を目指しているもので、参加も発言も自由であり、政府の公式見解を求められるものではない。成果物のツールキットも強制力はなく、各国政府の対策強化に役立てる任意のツールを提供するものである。

しかし、参加者の大半は政府関係者であり、ツールキットも政府での使用の視点から作成されている。カンボジアなど APEC 加盟国以外の東南アジア政府も招待されていた。分担研究者が参加した検出技術、インターネット販売セッションでは、現下の情報が共有され、カウンターパートとの情報交換、情報収集の良い機会となっていた。模造医薬品を取り巻く国際情勢が急激に動いている最中であり、我が国のプレゼンスを高めることもでき、官民から積極的に参加しても良い機会の一つと考える。

E. 結論

二次包装レベルのデータマトリックスによる履歴管理システムが、欧米はもとより、アジア、南米などで整備されてきており、欧米での施行は 2020 年前後である。また、欧州評議会医薬品犯罪条約も発効し、これらの規制強化の影響が徐々に現れるものと考えられる。欧米等から締め出された模造医薬品がこ

の枠組みの外にある日本を含む国々に拡散しないよう、警戒が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naoko Yoshida, Midori Numano, Yoko Nagasaka, Kaori Ueda, Hirohito Tsuboi, Tsuyoshi Tanimoto and Kazuko Kimura, Study on health hazards through medicines purchased on the Internet: a cross-sectional investigation of the quality of anti-obesity medicines containing crude drugs as active ingredients, BMC Complementary and Alternative Medicine December 2015, 15(1):430, Published 4 December 2015, doi:10.1186/s12906-015-0955-2, 全 11
- 2) 吉田直子, 身近に迫る模造医薬品, Nikkei Drug Information 2015.04, 029-032.

2. 講演・講義

- 1) 木村和子, なぜ、今、模造医薬品なのか?, 日本医薬品卸勤務薬剤師会, 2015 年 5 月 15 日, 東京
- 2) 木村和子, 偽造薬: 日本と世界の動向, NPO 法人「つくし会」, 明祥株式会社主催, 2015 年 6 月 19 日, 金沢
- 3) 木村和子, ボーダレスメディシンー IT 化の落とし子, 日本製薬団体連合会 PM セミナー, 2015 年 9 月 4 日, 東京

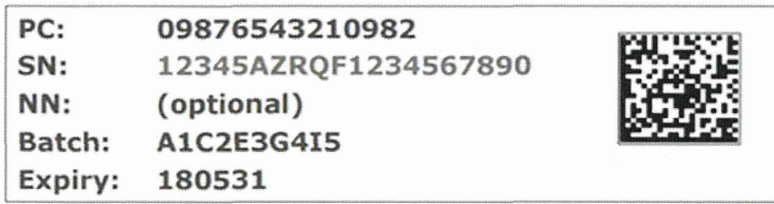
- 4) 木村和子, Universal Access to Medicines 2015年11月4日 金沢大学大学院医薬保健総合研究科(医学博士課程)【環境と健康総論】
- 5) 木村和子, 世界の模造医薬品と日本ー日本は無縁かー第32回びわ湖国際医療フォーラム, 2016年1月23日

H. 引用文献

- 1) Council of Europe, Chart of signatures and ratifications of Treaty 211, Status as of 15/01/2016, <http://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/211/signatures>, accessed 01/03/2016
- 2) Official Journal of the European Union, L 32/1, 9.2.2016, Commission Delegated Regulation (EU) 2016/161 of 2 October 2015, supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products for human use
- 3) Patrizia Tosetti, DG SANTE, European Commission, Medicines verification in Europe: What to expect in 2019, Stakeholders' workshop, 26 February 2016
- 4) SIXTY – FIFTH WORLD HEALTH ASSEMBLY, RESOLUTIONS AND DECISIONS, WHA 65.19 Substandard / spurious / falsely – labelled / counterfeit medical products, WHA65 / 2012 / REC / 1, WHO
- 5) SIXTY-NINTH WORLD HEALTH ASSEMBLY, Provisional agenda item 16.3, Substandard / spurious / falsely – labelled / falsified / counterfeit medical products, A69 / 41, 4 March 2016
- 6) WHO, WHO Surveillance and Monitoring System, Essential medicines and health products, <http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/surveillance/en/>, accessed 03/03/2016
- 7) APEC LSIF AHC, 2015 APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security, Track I :Detection Technologies, Internet Sales, Good Import and Export Practices, 24-28 August 2015, Cebu, the Philippines
- 8) APEC LSIF, AHC, APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security, Good Manufacturing Practices, Good Import and Export Practices, Track and Trace, August 24-28, 2015, Cebu, the Philippines
- 9) APEC LSIF RHSC, DRUG DETECTION TECHNOLOGY TOOL KIT, Draft 4-29-15
- 10) Kim Dayman-Rutkus, Summary of APEC Survey Results on Internet Sales of Medicinal Products, 2015 APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security, August 26, 2015, Cebu, the Philippines
- 11) APEC LSIF, Asia Pacific Economic Cooperation Toolkit to Combat Illegal Internet Medicinal Product Sales, DRAFT v5 (20-06-2015)

12) Mark Paxton, Pharmaceutical
Serialization and Verification Pilot
Proposal, APEC LSIF Training
Program, Cebu, Philippines,
Mark.Paxton@fda.hhs.gov.

図 1. 2次元バーコードの例³⁾



Illustrative example – not binding

図 2. 末端検証+リスクベース検証システム³⁾

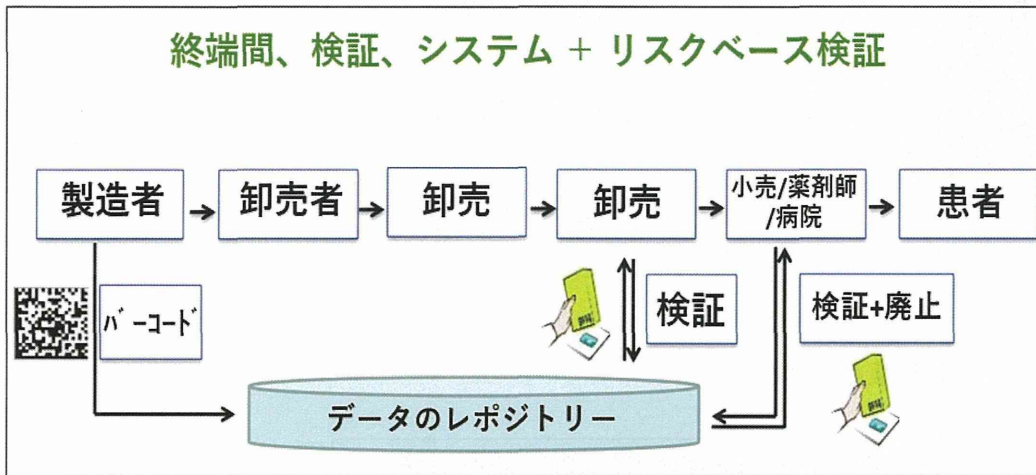


図 3. レポジトリシステム³⁾

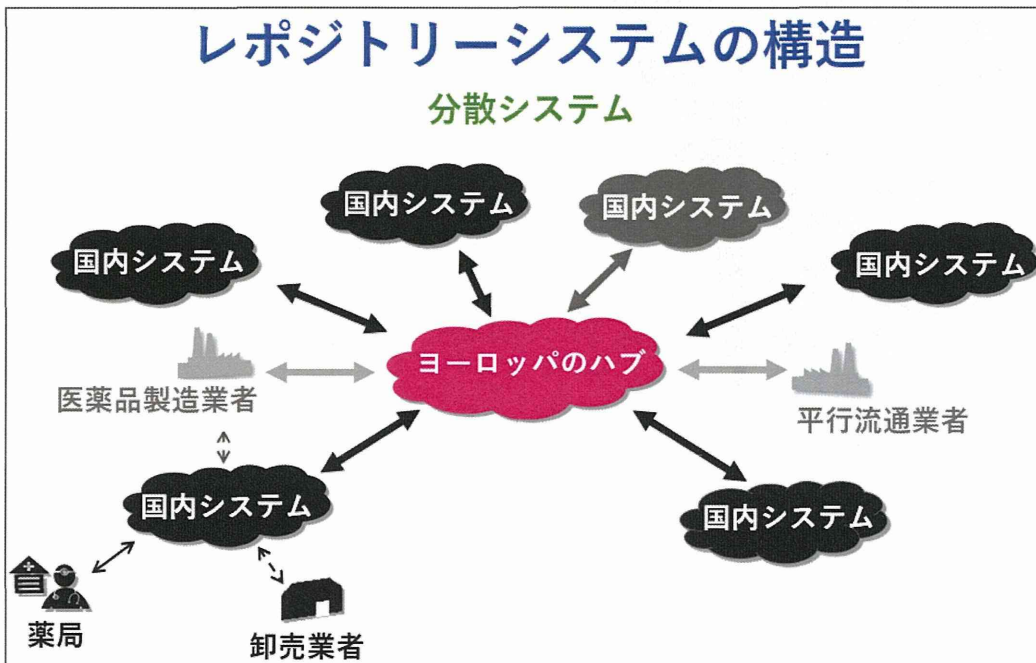


図 4. 地域毎現報告レベル⁶⁾

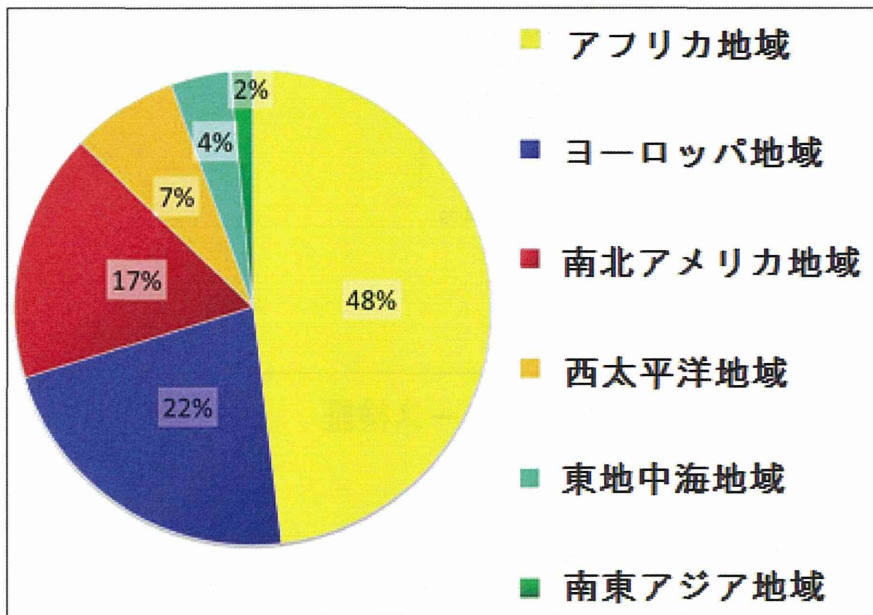


図 5. 薬効分類による医薬品の報告数⁶⁾

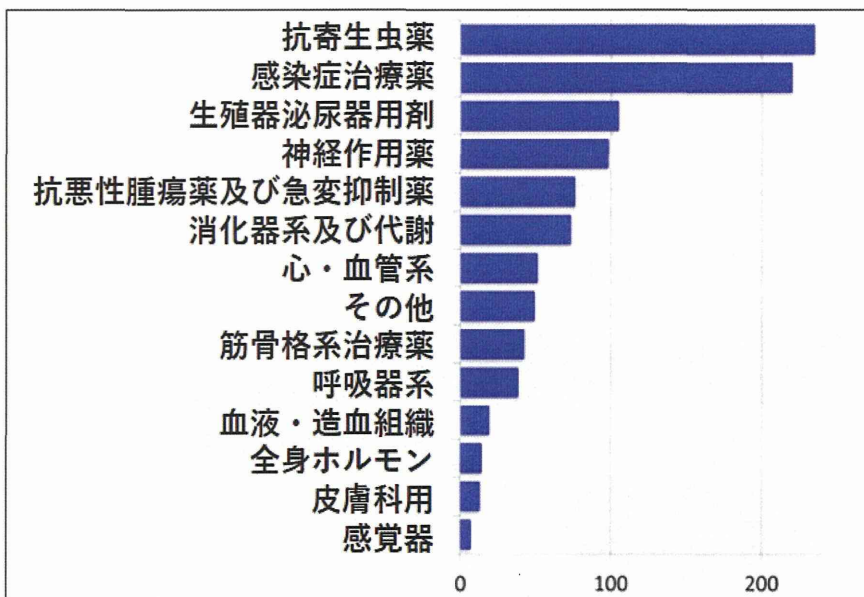


表 各国の状況（販売単位(二次包装)の履歴管理）

	アルゼンチン	中国	インド	トルコ	米国	EU
履歴管理システムの一義的目的	SSFFC 対策、流通網保全、リコール手続き改善、償還詐欺防止	SSFFC 対策、流通網保全、	国内販売・流通医薬品及び輸出用医薬品の真正性確認	(a) SSFFC 対策 (b) 流通網保全 (c) リコール手続き改善 (d)市場規制－監視	SSFFC からの流通網防衛を改善	模造医薬品が医薬品の正規流通網に侵入するのを防止する
規制の有無	有り Reg.MS 435/11 と補遺	有り	有り DGFT 布告 No 13/2015 2015年5月22日	有り	有り（公法 113-54 タイトル II 医薬品供給網防衛法 2013年	有り（指令 2001/83/EC に基本原則が盛り込まれている）
施行日	第一段階:2011年12月15日	2015年12月	DGFT は 2015年10月1日。医薬品化粧品法 2015の改正を検討中	2010年1月	2013-2023年11月	2019年（予測）
標準	グローバル及び国内	国内	グローバル	グローバル	グローバル及び国内	グローバル及び国内
システムタイプ	完全トラック & トレース	完全トラック & トレース	提案中の改正医薬品化粧品法では完全トラック & トレース	完全トラック & トレース	完全トラック & トレースに類似、供給網のすべてのメンバーが含まれる	調剤点とリスクベースによる卸でのチェック

	アルゼンチン	中国	インド	トルコ	米国	EU
データキャリアー	自由（線形バーコード、2D 及び RFID）、2 次パッケージ上	線形バーコード（コード 128）	1 次元または 2 次元バーコード	2D データマトリックス	2D データマトリックス	2D データマトリックス
データキャリアーに含まれる情報	GTIN とシリーズ（バッチや EXD などは任意）、バッチと EXD は 2D データマトリックス及び RFID tag では義務になる	20 桁の電子医薬品モニタリングコード（EDMC: 製品コード、国家医薬品コード、連番及びランダム数）、あらかじめ、CFDA により割当	GTIN、シリーズ、EXD 及びバッチ番号	GTIN、シリーズ、EXD 及びバッチ番号	標準数値識別子（国家医薬品コード）及び連番、ロット番号、EXD(標準 GS1 と互換性あり)	<ul style="list-style-type: none"> - 固有連番 - 製品コード - バッチ番号 - EXD - 国家償還番号も可
データベース	NRA 内に情報集中。開発や技術支援を他政府機関から受けた	CFDA 内に情報集中	中央政府にトラック & トレース用ポータルがあり、薬物真正性と検証用ソフト（DAVA）	NRA 内に情報集中	今後決定される	決定したが未稼働

	アルゼンチン	中国	インド	トルコ	米国	EU
対象	漸次 (1)Reg.3683/11: 高価品 (HIV, 癌、 AHF, (2) Reg.1831/12: 大量使用品、抗生 剤、降圧剤、パー キンソン病治療 薬など) (3) Reg.247/13 乱用薬物 (4) Reg.963/15 : インターネット で提供された高 価薬や重要薬物	全医薬品	医薬品化粧品法 で指定された全 医薬品	(a) 処方箋薬 (b) 非処方箋薬 (c) 食薬サプリ	ヒト用処方箋製 剤。 581(13)章 で定義されてお り、除外製剤もあ る。	ヒト用処方箋製 剤 (除外品あり) 及びリスクの有 る OTC
監視	文書	包装折込みのデ ータキャリアは 不可。折込みに補 助コードは可		アプリは成功、 AndroidでもiOS スマホでも可。ア プリをDLすれば 誰でもトルコで の医薬品承認を 確認できる。	—	混合システム：関 係者により開発 されたが、NRRA が監視し、フルア クセス可能。被疑 薬通報時には即 刻アクセスする。

	アルゼンチン	中国	インド	トルコ	米国	EU
同定されたチャレンジ	院内パッケージ、多製品含有、日々の配達、財政モデルの最適化	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> - 多様な関係グループにより、能力レベルが異なる - 法と要求事項の複雑さ 段階的導入でアプローチする、まずロットレベルの追跡を可能とする。2023年までに単位レベルで追跡する新システム構築が必要。	巨大レポジトリ（データベース）の開発と管理。非常に多くの関係者と連結し、製品認証次第、即座に対応する必要がある。

AHF acute heart failure 急性心不全

EXD expiry date 有効期限

CFDA China Food and Drug Administration 中国食品医薬品庁

DGFT Director General of Foreign Trade (インドの) 外国貿易庁長官

GTIN Global Trade Item Number、国際的な流通標準化機関の GS1 (本部：ベルギー) により標準化された国際標準の商品識別コードの総称

NRRA: National and Regional Regulatory Authority 国及び地域 (薬事) 規制当局

SSFFC substandard/spurious/false-labelled/falsified/counterfeit 品質不良/模造 (医薬品)

出典 5)の Appendix 2 Existing Technologies and “Track and Trace” Models in Use and to be developed my member states Table より私訳 ブラジル、コロンビア、イラン、フィリッピンは割愛

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

医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向

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できる限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、2015年2月から2016年2月の間に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】203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73であった。通読したところ、26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2編で、1編ではナイジェリアとギニアビサウにおける模造抗てんかん薬によるてんかんの増悪に関する2事件、もう1編では粗悪な漢方薬「Tiger King」による肝障害発生の事件が報告されていた。

【結論】これらの症例は、治療目的となる有効成分の欠如と偽装された有効成分による健康被害である。医薬品生産者の管理、流通経路の特定、個人の啓蒙などの更なる対策が必要であろう。

A. 研究目的

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、ときには死亡事故を起こすこともある。これは、個人の健康上の問題ばかりでなく、社会・公衆衛生の問題でも

ある。また、近年ではインターネットを通じた薬品販売網の拡大により、先進国にもその被害が及ぶ可能性が高まっている。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 [1]。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、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あるが、メディアの報道は不正確または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、2015 年 2 月

から 2016 年 2 月の間に 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。なお、レビュー文献は、本調査の趣旨に合致しないため、含めなかった。

C. 結果

まず 203 の論文がヒットした。そのうち、全文を確認できたのは、73 で、その全てが英語で書かれていた。通読したところ、47 の論文は、SFFC (spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit) 薬に関する内容でないため除外した。残る 26 論文の内容を確認したところ、2 つの論文が計 3 つのケースを報告していた。そのうち 1 編には、ギニアビサウとナイジェリアでの抗てんかん薬での被害が各 2 例報告されていた（表 1）[2]。もう 1 編には、漢方薬 Tiger King にシルデナフィルが含まれていたと報告されていた（表 1）[3]。

2113 年の 5 月～6 月にギニアビサウ南部において、地域リハビリテーションサービスの一環として、てんかん治療に新しいフェノバルビタール薬が用いられた。同年 7 月までの報告では、117 名中 74 名の患者で、けいれんの頻度が増えたり、重積症状が起きたという。その内、けいれんのために死亡したと考えられる者が 2 名いたという [2]。

ナイジェリアでの報告は、2014 年 6～8 月のもので、やはり地域リハビリテーションサービスにおいてフェノバルビタール薬の供給元を変更し、新しいフェノバルビタール薬（30mg）を使用したところ、120 名中 105 名（88%）に、けいれんが再発したり、けいれんの頻度が増加した [2]。

それらの薬品を収集し、盲検化した上で 2 つの研究機関で測定した。疑われる 2 つの

ブランドのフェノバルビタール含有量を測定したところ、全く検出されなかったか、極微量（0.8～1.5%）が検出された。ギニアビサウで収集されたバッチは、崩壊しやすい上に、重量がかなりまちまちであった。それら新薬の製造元と流通経路は特定できず、有効成分の含有量から判断して、模造薬と考えられる[2]。それを受け、地域リハビリテーションサービスは新薬の使用を中止し、政府健康関連機関と WHO に報告した。2016年2月、WHO は「西アフリカにおける模造フェノバルビタール薬が流通している」を広報し、リベリア医薬健康製品統制局（the Liberia Medicines and Health Products Regulatory Authority, LMHRA）が2015年12月に報告した内容を伝えた WHO の Drug Alert も、ギニアビサウにおけるフェノバルビタール薬に関する報告したが、製造会社とバッチナンバーは上記報告と同じであったが、manufacturing と消費期限の記載は異なっていた[4]。製造者の名前と住所は記載されておらず、ラベルにはスペリングミスがあった[4]（図1、図2）。

3番目のケースは、漢方薬 Tiger King に、記載のないシルデナフィルが含まれていた事件である。[3]。65歳の男性が3次救急の外来に急性肝障害で搬送されたことがきっかけで判明した。男性は、強精剤として Tiger King を用いたようである。成分分析を行ったところ、有効な量のシルデナフィルが含まれていたものの、生薬をいう触れ込みにも関わらず生薬成分は検出されなかった。また、肝障害を起こすと考えられる物質は、シルデナフィル以外には検出されなかった。男性は、取り立てて治療を行わなかったものの、入院3日間で全身状態と肝機能は回復してきた。退院後30日で肝機能は正常に回復した。シルデナフィルと肝障害の関連性を調査するために、規制当局と複数の製薬会社は行動を起こすべきであり、一般使用者への注意喚起と啓蒙が必要であろうと述べている[3]。本ケースは、

FDA も Public Notification of Medication Health Fraud で警告している[図3]。FDA の実験室で本薬調査したところ、Tiger King には ED（Erectile Dysfunction、勃起不全）を治療する量のシルデナフィルが含有されていた。このような表記されていない成分が、ニトログリセリンなどの硝酸化合物と反応したり、危険なレベルの低血圧を招く危険もあると指摘されている[5]。

D. 考察

2015年2月から2016年2月の間に 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（1編は2例の報告）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。

また、医薬品の製造者と流通経路を正確に把握し、非正規の医薬品流通の規制をすることは、消費者の啓蒙とともに必要であると考えられる[6]。

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

参考のため、本年度の報告以前の健康被害の報告も掲載した（付録：表 2～4）。

G. 研究発表

なし

H. 引用文献

- 1) WHO, Counterfeit Medicines: an update on estimates 15 November 2006.
<http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/TheNewEstimatesCounterfeit.pdf#search=%27WHO+2006+counterfeit%27> (assessed on 31 March 2016).
- 2) Willem M Otte, Eric van Diessen, Pieter van Eijsden, Frank van der Maas, Philip N Patsalos, Paul N Newton, Inácio C Alvarenga, Kees P Braun, Josemir W Sander. Counterfeit antiepileptic drugs threaten community services in Guinea-Bissau and Nigeria. *The Lancet Neurology* 2015; 14: 1075-1076.
- 3) Ran Nissan, Alina Poperno, Gideon Y Stein, Barak Shapira, Shmuel Fuchs, Ronny Berkovitz, Zipora Hess and Mickey Arieli. A Case of Hepatotoxicity Induced by Adulterated “Tiger King”, a Chinese Herbal Medicine Containing Sildenafil. *Bentham Science* 2016; 11:1-5.
- 4) WHO Medical Product Alert. Falsified phenobarbitone tablets circulating in West Africa. Medical Product Alert N° 1/2016.http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert1_2016_Fev_FalsifiedPhenobarbitalWestAfrica_EN.pdf?ua=1 (assessed on 31 March 2016)
- 5) FDA Medication Health Fraud. Public Notification: Tiger King Contains Hidden Drug Ingredient.
<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/MedicationHealthFraud/ucm383364.htm>. (assessed on 31 March 2016)
- 6) Degardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 87: 167-75.

表 1: 模造薬に関する最近の文献とその内容のまとめ

年	被害内容	原因	文献
2013	模造抗てんかん薬で、2人死亡、74人重積発作または補佐頻度上昇	フェノバルビタール成分の欠如	Willem M Otte, Eric van Diessen, Pieter van Eijsden, Frank van der Maas, Philip N Patsalos, Paul N Newton, Inácio C Alvarenga, Kees P Braun, Josemir W Sander. Counterfeit antiepileptic drugs threaten community services in Guinea-Bissau and Nigeria. <i>The Lancet Neurology</i> 2015; 14: 1075-1076.
2014	模造抗てんかん薬で、105患者において、服用後にけいれん発作の頻度上昇	同上	同上
2014	急性肝不全	漢方薬 Tiger King に含有されていたシルデナフィル	Ran Nissan, Alina Poperno, Gideon Y Stein, Barak Shapira, Shmuel Fuchs, Ronny Berkovitz, Zipora Hess and Mickey Arieli. A Case of Hepatotoxicity Induced by Adulterated “Tiger King”, a Chinese Herbal Medicine Containing Sildenafil. <i>Current Drug Safety</i> 2016; 11: 184-8.

図1: ギニアビサウから入手したフェノバルビタール含有とされた模造薬 (WHO Drug Alert, N° 1/2016., February 2016)

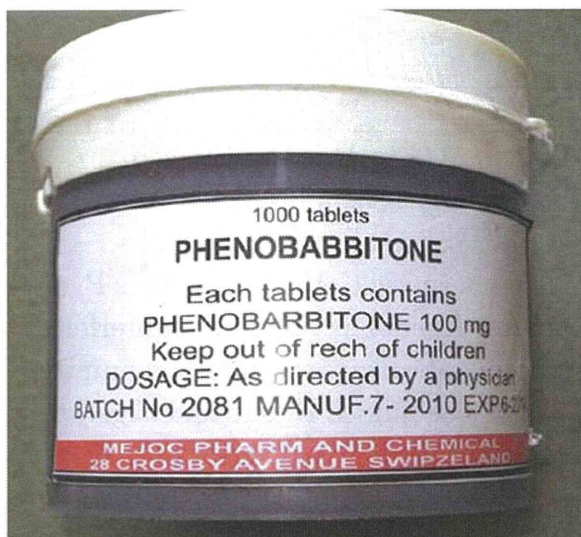


図2: リベリアから入手したフェノバルビタール含有とされた模造薬 (WHO Drug Alert, N° 1/2016., February 2016)

“Phenobabbitone” discovered in 2015 in Liberia:



图 3: 粗惡漢方藥 Tiger King (FDA Medication Health Fraud, Public Notification: Tiger King Contains Hidden Drug Ingredient, January 2014)



表2. 模造薬による健康被害（重複事例を含む）

No.	発生前	発生日	健康被害	原因	論文	Form
1	調査中	調査中	急性肝不全	漢方薬Tiger King に含有されていたシルデナフィル	Nissan R., et al. Current Drug Safety 2016; 11: 184-8.	
2	2014	ナイジェリア	105患者において、服用後にけいれん発作の頻度上昇	フェノバルビタール成分の欠如	Otte WM, et al. The Lancet Neurology 2015; 14: 1075-6.	
3	2013	ギニアビサウ	模造抗てんかん薬で、2人死亡、74人重積発作または発作頻度上昇	フェノバルビタール成分の欠如	Otte WM, et al. The Lancet Neurology 2015; 14: 1075-6.	
4	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	ペバシズマブ	Wang F, et al. Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):355-61.	
5	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	ペバシズマブ	Sun et al., N Engl J Med. 2011 Jul 28;365(4):378-9.	
6	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	Holzgrabe et al., J Pharm Biomed Anal. 2011 Jun 25;55(4):679-87.	Review
7	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 1;3(6):1516-20.	
8	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.	
9	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.	
10	2008	アメリカ合衆国、ヨーロッパの一部の国	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.	
11	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.	
12	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.	
13	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.	
14	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.	
15	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.	
16	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.	
17	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.	Review
18	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.	
19	2006	ミャンマー	23歳の男性が死亡	アーテスネット	Atemnkeng et al., Trop Med Int Health. 2007 Jan;12(1):68-74.	
20	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ルフアン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88	
21	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ット	Newton et al., PLoS Med. 2006 Jun;3(6):e197.	Review
22	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.	
23	2002	アメリカ合衆国	1人の女性が死亡	表示規格の1/20のエボエチンアルファ	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.	
24	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネットとして売られていた含有量が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.	Review
25	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネットとして売られていた含有量が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.	
26	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネットとして売られていた含有量が少ない抗マラリア薬	Mukhopadhyay. Anal Chem. 2007 Apr 1;79(7):2622-7.	
27	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.	
28	1998	インド	30人の幼児が死亡	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.	
29	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.	
30	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	
31	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	Review
32	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	Review
33	1996	ハイチ	59人の子供が死亡	解熱薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.	Review
34	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	Review
35	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.	Review
36	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.	
37	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.	Review
38	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.	Review

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文	Form
39	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	
40	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.	Review
41	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.	Review
42	1995	ニジェール	2,500人が死亡	髄膜炎ワクチン	Zurnoff. Nephrol News Issues. 2007 Feb;21(3):22.	
43	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.	
44	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.	
45	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.	
46	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.	
47	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.	
48	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.	
49	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.	
50	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.	Review
51	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.	
52	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.	
53	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.	Review
54	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.	
55	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.	
56	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.	Review
57	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.	
58	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.	
59	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.	
60	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.	Review
61	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リリス	Chaubey et al., Med J Aust. 2010 Jun 21;192(12):716-7.	
62	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.	
63	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.	
64	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.	
65	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.	Review
66	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.	
67	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.	
68	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.	
69	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.	Review
70	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.	
71	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.	
72	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.	
73	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.	Review
74	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)	
75	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	
76	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 3. 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パラセタモール	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パ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パラセタモール	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パ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パ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ボリスシロップ	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パラセタモール	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	パラセタモール	Alubo. Soc Sci Med. 1994 Jan;38(1):97-103.