

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)
総括研究報告書

インターネットを通じて国際流通する医薬品の保健衛生と規制に関する調査研究

研究代表者 木村 和子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

研究要旨

【目的】模造医薬品はインターネット上の個人輸入代行サイトを通じて海外から日本の消費者に送付されていたが、国内の薬局や病院など正規流通ルートからも模造医薬品が発見され、患者の手にまで渡っていた。そこで世界の模造薬対策や模造薬による健康被害の実態や、個人輸入薬の保健衛生上の実態を明らかにするとともに、真贋判定法を開発して模造品の鑑別や遡及調査を可能にし、我が国の模造薬対策強化に資するとともに、消費者の啓発に役立つ。

【方法】(1) 国際的な模造医薬品対策の進展：文献検索・情報収集 (2) 模造薬による健康被害に関する調査：PubMed に検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」を適用して 2016 年 2 月から 1 年間の英語論文から、模造薬による健康被害論文を抽出した。(3) 個人輸入レビトラを用いた非破壊分析による異同識別と真贋判定に関する研究：レビトラの真正品と模造品について、錠剤の大きさと重量の比較、分光測色計、携帯型近赤外 (NIR) 分光分析、携帯型ラマン分光分析並びに NIR とラマンの主成分分析により、正規品と模造品の非破壊的な異同識別を試みた。(4) メトホルミンの個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究：個人輸入代行サイトを介してメトホルミン 500 mg 錠と徐放錠 (500 mg、750 mg 及び 1000 mg) を購入した。

【結果及び考察】(1) 国際的な模造医薬品対策の進展：欧州委員会医薬品条約の締約国は 9 か国となり、EU の安全機能表示の施行に向けて承認手続きが整備。米国の医薬品供給網防衛法 (DSCSA) の施行に向けて、被疑製品の同定・通報ガイダンスが公表された。WHO 加盟国メカニズムは偽造医薬品の定義改正を WHO 総会に諮る。(2) 模造薬による健康被害に関する調査：模造薬による健康被害が記載された論文は米国 2 篇、インド、コンゴ各 1 篇で、計 1059 人に健康被害が発生し、うち 11 名が死亡した。(3) 個人輸入レビトラを用いた非破壊分析による異同識別と真贋判定に関する研究：錠剤の大きさ、重量、携帯 NIR 分析及び携帯ラマン分析で真正品と模造品に差異が認められ、主成分分析でも区別された。(4) メトホルミンの個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究：個人輸入代行サイト (24 サイト) から、33 サンプルの 500 mg 錠、7 サンプルの徐放錠 (500、750 または 1000 mg) の計 40 サンプルを入手した。いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかった。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の価格は、日本の薬価に比べて有意に高かった。

【結論】欧米の模造医薬品対策が進む一方で、模造医薬品による健康被害報告が続いた。模造医薬品の検出に非破壊な手法が有用と考えられた。ネット購入は安価でもなく、消費者の模造医薬品に対する認識向上、対策強化に役立つことを期待する。

分担研究者

谷本 剛

(同志社女子大学薬学部・教授)

坪井 宏仁

(金沢大学医薬保健研究域薬学系・准教授)

吉田 直子

(金沢大学医薬保健研究域薬学系・助教)

A. 研究目的

一般用医薬品のインターネット販売が広く認められ(H26 6 12)、医薬品を求めてインターネットにアクセスする消費者の増加が予想された。インターネット上の医薬品販売サイトは国内で医薬品医療機器等法で許可されたサイトの他に、許可対象ではない輸入代行サイトが多数存在し、消費者は海外から自己責任で医薬品を個人輸入することができる。この2種類のサイトの判別是一般消費者に必ずしも容易ではない。個人輸入した医薬品には模造薬、無承認薬、無評価薬、禁止薬、品質不良薬が含まれ、処方せん薬の処方箋未確認販売、不適切な説明書などによる不適正使用の誘発、無資格販売など重大な保健衛生問題が含まれていることを当研究班はこれまで明らかにしてきた。

そのような中で、我が国でも薬局や病院でハーボニー配合錠の模造品が発見され、患者の手に渡っていた。幸い本件による健康被害は報告されていないが、個人輸入薬による健康被害はこれまで日本でも発生している(横浜 H19、出雲 2011、奈良 H23、kuramoto 2015 など)。

模造薬等の日本の発生件数はすでに世界 3 位という民間団体の報告もある(PSI 2015)。世界的に模造薬の規制強化が図られている中、締め出された模造薬が日本に押し寄せるのを防止する必要がある。

そこで、世界の模造薬対策や健康被害の実態を継続的に情報収集するとともに、個人輸入薬の保健衛生の実態を把握し、模造薬の特徴や侵入態様を明らかにする。また、迅速確実な模造薬検出法の確立をめざし、非破壊での模造薬の迅速な真贋判定法の開発を図り、模造薬の検出能力の向上を図った。以て模造薬の侵入抑止や消費者の啓発に役立て、我が国の模造薬対策の強化に資することを目的とした。

B & C. 研究方法及び結果

平成 28 年度に取り上げたのは次の 4 テーマであった。なお、本報告書では模造薬、模造医薬品、偽造薬、偽造医薬品という用語について、特に区別して用いていない。

(1) 国際的な模造医薬品対策の進展(2) 模造薬による健康被害に関する調査(3) 個人輸入レピトラを用いた非破壊分析による異同識別と真贋判定に関する研究、並びに(4) メトホルミンの個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究。

各分担研究の目的、方法、結果、考察の概要は以下の通りであった。

(1) 国際的な模造医薬品対策の進展

分担研究者 木村和子

研究協力者 吉田直子

【目的】欧州や米国、WHO の模造医薬品対策を紹介し、我が国の参考に資する。

【方法】文献と情報の収集・整理。

【結果】欧州評議会(CoE)、欧州連合(EU)、米国と WHO の進展を紹介する。

1. CoE 医療品犯罪条約批准国は 9 か国になり、締約国会議の創設まであと 1 か国である。

2. 偽造医薬品指令 2011/62/EU により導入された処方せん薬個包装の安全機能について承認申請手続きが公布され、2016 年 4 月から実施された。
3. 米国の医薬品供給網防衛法 (DSCSA) の施行に向けて、規則等の整備が進められている。2016 年には被疑製品の同定・通報に関するガイダンスが公表された。
4. WHO 加盟国メカニズム (MSM) では 定義の改正を WHO 総会に諮る。不良医薬品/偽造医薬品に対抗する国家計画開発ガイダンス並びに偽造防止技術と検出方法についても総会に報告される。

【考察】偽造薬対策強化のため 2011 年以降、欧米で条約や新法が作成されたが、2023 年に施行される米国医薬品流通網防衛法を除き、すべて施行段階に入った。各国の規制強化の影響が現れるものと考え。欧米等から締め出された模造薬がこの枠組みの外にある日本などの国々に拡散しないよう、警戒が必要である。

(2) 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

研究協力者 木村和子、吉田直子、
Mohammad Sofiqur Rahman

【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、2016 年 2 月から 2017 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】209 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 199 であった。通読したところ、23 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 4 編であった。2 編は、米国での報告で、偽造アルプラゾラム錠、偽装ナルコ錠に関する報告であった。他、インドでの偽造アヴバスチン、コンゴでの偽造ジアゼパムもあった。

【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。

(3) 個人輸入レビトラを用いた非破壊分析による異同識別と真贋判定に関する研究

分担研究者 吉田直子、木村和子、谷本 剛
研究協力者 Zhu Shu、松下良

【目的】本研究では、個人輸入により入手したバルデナフィルを主成分とするレビトラについて、非破壊分析法を用いて異同識別を行い、真贋判定を試みた。

【方法】平成 27 年度に当研究班が個人輸入により入手したレビトラの真正品 (n=11) と模造品 (n=17) を対象として、錠剤の大きさと重量の比較、携帯型近赤外 (NIR) 分光分析計、携帯型ラマン分光分析計および分光測色計を用いて、正規品と模造品の非破壊的な異同識別を試みた。また、近赤外分光分析とラマン散乱分析結果について、主成分分析を行った。対照として、錠剤の大きさと重量の比較のは、真正品 20 mg 錠を用いた。他の分析方法において、Bayer AG ドイツ本社より譲渡されたレビトラ 20 mg 錠 (メーカー譲渡品) を用いた。また、真正品とメーカー譲渡

品に違いは認められなかった。

【結果・考察】錠剤の大きさ、重量について、20 mg 錠では、横と縦の大きさはほぼ同等だったが、模造品の厚さは真正品に比べて有意に厚かった (Student's t-test, $p < 0.05$)。また、模造品の重量は、真正品に比べ、有意に重かった (Student's t-test, $p < 0.05$)。非破壊的分光分析の結果、分光測色計を用いた錠剤表面の色差測定の結果、メーカー譲渡品と分光反射率に大きな差異が認められる模造品があったが、差異が認められない模造品も存在した。いずれの分析においてもメーカー譲渡品と真正品に差異は認められなかった。得られたラマンスペクトルについて主成分分析を行ったところ、メーカー譲渡品と真正品で1つのグループ、10 mg OD 錠で1つのグループが形成され、それ以外に模造品が分類された。模造品では、ばらつきが大きかったが、3パターンに分かれていることが確認された。真正品とメーカー譲渡品の NIR スペクトルとラマンスペクトルに違いは認められなかったが、模造品は、それぞれメーカー譲渡品とは異なるスペクトルを示した。NIR スペクトルについて主成分分析を行ったところ、大きく3つに分類され、メーカー譲渡品と真正品で1つ、10 mg OD 錠で1つ、それ以外に模造品が分類された。

【結論】非破壊分析を用いたメーカー譲渡品との異同識別により、模造品を検出できることが示された。

(4) メトホルミンの個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究

分担研究者 吉田直子、木村和子、谷本 剛
研究協力者 Zhu Shu、松下良

【目的】模造医薬品による健康被害が国内外で報告されている。また、東南アジア諸国において、メトホルミンを主成分とする糖尿病治療薬の品質不良品、特に、徐放錠（日本国内未承認）の徐放性が破綻した品質不良医薬

品の流通が確認された。当該品質不良品がインターネットを介した個人輸入により、日本国内に流入する可能性がある。本研究では、メトホルミン錠について、インターネット上の個人輸入代行サイトを介した試買調査を実施し、その真正性と品質を明らかにすることを目的とした。

【方法】2016年1月に、個人輸入代行サイトを介してメトホルミン 500 mg 錠と徐放錠（500 mg、750 mg 及び 1000 mg）を購入した。

【結果】メトホルミン錠を広告する個人輸入代行サイト（24 サイト）から、33 サンプルの 500 mg 錠、5 サンプルの 500 mg 徐放錠と1 サンプルの 750 mg 徐放錠および1 サンプルの 1000 mg 徐放錠の計 40 サンプルを入手した。いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかった。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の1錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、有意に高かった (Mann-Whitney's U test, $p < 0.05$)。

【考察】処方箋医薬品であるメトホルミン錠について、インターネットを介した個人輸入では、日本国内の正規医療機関で入手するより費用はかかるが、処方箋を提示することなく、国内未承認規格であっても入手できることが明らかとなった。これらは、日本人の個人輸入を助長し、不適正使用による健康被害につながる可能性がある。メトホルミン製品の個人輸入は、極力避けるべきと思われる。

D. 考 察

1. グローバルな規制の強化

CoE 医薬品犯罪条約が発効し、あと1か国の批准により締約国会議が発足する。EU 模造医薬品指令の施行が最後となった安全機能令が2016年に公布され、2019年の全面施行に向けて加盟国で法令整備が進められている。

今後はこれらの効果を注視したい。また、米国は 2023 年までに流通段階の履歴システム確立を目指しており、その進行が注視される。WHO は世界から官民が結集した IMPACT (International Medical Product Anti-counterfeit Task force) が 2009 年の総会を最後に頓挫したのち、WHO と加盟国政府による加盟国メカニズム (MSM) を発足させた。5 年を経て、国家計画ガイド、認証技術の集約及び定義改正提案を 2017 年 WHO 総会で、評価を受ける。この分野における国際的リーダーシップを発揮した。

我が国も偽造ハーボニ—配合錠の出現に対し早速、「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会」を構成し、偽造医薬品対策強化に乗り出した。各国の偽造医薬品対策は法体系や偽造医薬品の状況を反映したもので一様ではないが、今後も相互に参照、協力、共同し、それぞれのやり方で、偽造医薬品の撲滅が図られることを期したい。

2 . 模造薬の健康影響

Pubmed 収載の雑誌に、模造薬による健康影響事例の新たな報告が掲載され、死亡を含む健康被害が世界のあちこちで発生しており、引き続きモニターするとともに、専門家、消費者、関係機関に対して、注意喚起し、警鐘を鳴らしていく。

3 . 模造薬の迅速判定法 非破壊分析による異同識別と真贋判定

レピトラの真正品と模造品を対象として、携帯型 NIR 分光分析法、携帯型ラマン分光分析法により、異成分を含有する模造品を非破壊で迅速に鑑別できたことから、模造品の非破壊スクリーニング法としての可能性が示唆された。また、錠剤の大きさや重量も真正品と模造品では異なっており、注意深い観察が役立つ。

4 . 糖尿病治療薬の個人輸入品の安全性

繁用されている糖尿病治療薬メトホルミンがインターネットで販売されている。安値を期待して長期使用患者が購入する恐れがある。メトホルミンに関しては薬価の方が安く、患者 3 割負担ではさらに安く入手でき、個人輸入を行う理由はない。また、アジアの開発途上国では溶出性不良品や徐放性を示さない徐放性製剤が確認されており、それらがネット経由で我が国に入っていないかを確認する。平成 27 年度の当研究班ではオメプラゾール製剤についてアジアで流通する不良品と同じ製品名ながら、異なる製剤が個人輸入されたことを明らかにし、不良品が混入しない保証はなく警鐘を鳴らした。メトホルミンについても同様のことが起きているのか懸念される。

E . 結 論

模造薬は世界中で規制の目をくぐり消費者の手に渡り、健康被害を起こしている。模造薬の流通を阻む効果的な規制や模造薬検出力の向上、模造薬の有害性についての専門家、消費者、企業の認識を高め、模造薬による健康被害を防止することが緊要である。

F . 健康危害情報

インターネット輸入代行業から異成分を含有する模造医薬品が送付されており、健康被害の発生も有り得る。

G . 研究発表

1. インタビュー・講演

- 1) 吉田直子, 身近に迫る模造医薬品, Nikkei Drug Information 2017.03, 028-030.
- 2) 木村和子, 創薬の成果を遍く世界に、退任記念講演、平成 29 年 3 月 12 日(日) ANA クラウンプラザホテル金沢 (鳳・西)
- 3) 木村和子, 創薬の成果を遍く世界に、薬学系主催最終講義 平成 29 年 2 月 16 日(木) 金沢大学角間キャンパス自然科学大講義棟 レクチャーホール
- 4) K. Kimura, Deceptive medicines from Asia, Creqating a Basel Coalition against Falsified Medication, Basel University, 13 Jan. 2017, Basel
- 5) 木村和子, 科学の成果を世界の隅々まで届けたい - クスリを通して -, 第 4 回 中村賞 (金沢大学女性研究者賞), 2016 年 12 月 19 日, 金沢大学
- 6) 木村和子, 偽造医薬品に対する国内外の取組, 4 社合同プレスセミナー, ファイザー株式会社、バイエル薬品株式会社、日本新薬株式会社、日本イーライリリー株式会社, 2016 年 11 月 24 日, 東京
- 7) 木村和子, 偽造医薬品最前線 - 日本は免れるか -, 岩田レーベル 技術講演会 2016 年 5 月 26 日, 東京

2. 学会発表

- 1) 木村和子, ZHU SHU, 眞田智子, 吉田直子, 坪井宏仁, 松下良, 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究, 第 26 回日本医療薬学会年会, 平成 28 年 9 月 17 日-19 日, 京都
- 2) 吉田直子, 眞田智子, ZHU SHU, 坪井宏仁, 松下良, 木村和子, 個人輸入 Cialis を対象とした各種分析による偽造医薬品検出の可能性と偽造パターンの把握, 第 26 回日本医療薬学会年会, 平成 28 年 9 月 17 日-19 日, 京都