

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5編であった。3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、無菌処理のされていない静脈内注射液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。

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、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、2016 年 3 月から 2017 年 3 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 . 研究結果

まず 203 の論文がヒットした。そのうち、英語で書かれた論文数は 199 で、通読したところ、176 の論文は、SFFC (spurious/false-labelled/falsified/counterfeit) 薬に関する内容でないため除外した。残る 23 論文の内容を確認したところ、5 つの論文が計 5 つ(それぞれ 1 つ)のケースを報告していた。3 件は、米国で起きた事例で、偽造アルプラゾラム錠、偽造ノルコ錠®、非滅菌静脈内注射液であった。そして、インドでの偽造アヴァスチン®、コンゴにおける偽造ジアゼパム錠に関する報告である(表 1)。

C1. 偽造アルプラゾラム錠剤

2015 年 10 月 15 日~12 月 31 日の間に、米国・カリフォルニア州中毒事故管理センター(The California Poison Control System: CPCS)は、8 人の患者を特定した。患者は、フェンタニル、場合によってはエチゾラムを含有することが判明した、偽造アルプラゾラム錠剤の有害作用に苦しんでいた。患者の年齢は 8 ヶ月から 45 歳まで、中枢神経系のうつ病が最も一般的な特徴であった。合計 8 人の患者のうち 4 人が心血管症状を示したが、ほとんどは 24 時間以内に回復した。両側心室性心不全を発症した患者 3 人は 5 日後に回復し、心停止後に搬送された患者 8 人は 2 日後に回復した。そのアルプラゾラム錠剤がどのように製造されたかは不明である。しかしながら、回収された錠剤に見られる特性を有する薬剤は、オンラインで購入することができる[3]。

C2. サンフランシスコの偽造 Norco®

2016年3月25日～4月5日の間、CPCSは、偽造 Norco 錠[®]の服用および中毒を7人確認した。Norco 錠[®]は、本来はアセトアミノフェンおよびヒドロコドンを含有するが、この偽造錠剤には、主としてフェンタニルおよびプロメタジンが含まれていた。偽造 Norco[®]の服用により、悪心、嘔吐、中枢神経系のうつ病、および呼吸抑制といった重篤な副作用が起きる。患者の1人から得られた錠剤の分析では、フェンタニル 3.5mg、プロメタジン 2.3 mg、セトアミノフェン 39.2mg、および微量のコカインが含まれていた(図2)。患者の血清フェンタニルレベルは、1.6～10.1 ng/mL(鎮痛の治療範囲: 0.6～3.0 ng/mL)であった。偽造薬、特にフェンタニルを含む薬物の拡散は、新たな重大な公衆衛生上の脅威である[4]。

C3. インドの偽造アバズチン(ベバシズマブ)

インドのグジャラート州で、ベバシズマブの単一バイアルから、同薬使用後に眼内炎が15人に集団発生した。バイアルの包装は本物であると思われたが、その内容物の分析では、微生物汚染が認められ、ベバシズマブの効果は認められなかった。結果、インドの中央医薬品規格管理機構(India's Central Drugs Standards Control Organization: CDSCO)は、眼内へのベバシズマブの使用を禁止した[5]。

C4. 米国の非滅菌静脈内注射液(誤用)

2015年1月、米国食品医薬品局(The US Food and Drug Administration: FDA)は、少なくとも40人の患者が非滅菌の静脈内注射を受け、有害事象をもたらし、1人は死亡したと報告した。

後に、FDAは、40人の患者のうち26人が、インフルエンザ様症状から敗血症に至る有害事象があったとニュースを更新した。26人のうち2人が死亡し、11人が入院した。

FDAの実験分析では、サンプルは多量のエンドトキシンと細菌汚染されていることが確認された。含有されていた細菌は、例えば、バチルス属細菌、海洋細菌、シュードモナス属細菌、リゾビウム・ラジオバクター、スフィンゴモナス・コーリエンシス、スフィンゴモナス・トゥルーペリ、スフィンゴビウム属細菌などである。それらは、米国における0.9%食塩水の供給不足が1つの原因であったかもしれないとされた[6, 7]。

C5. コンゴでのジストニー反応の蔓延

2014年12月～2015年8月の間、コンゴ民主共和国北東部地域で、1029人以上の患者が急性ジストニー反応を起こしていた。内訳は、男性448人(48.2%)、5歳未満311人(33.4%)、5～15歳265人(28.5%)、15歳以上354人(38.1%)であった。入院期間の中央値は3.7日(範囲1～10)であった。11例が死亡し、5例は5歳未満であった。当初、頸部硬直と思われる頸部の痙攣のために、医療従事者は髄膜炎を疑った。しかし、さらなる調査では、細菌性髄膜炎はこの大流行の原因ではないことが示唆された。コンゴ民主共和国で実施された詳細な調査では、さまざまな病気を治療するために患者がジアゼパムを服用していたことが判明した。ジアゼパムと表示された製品の検査室分析では、ジアゼパムは含まれておらず、1錠あたり10～20mgのハロペリドールが含まれていた(図3)[8, 9]。

D. 考 察

2016年3月から2017年3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。偽造薬による重篤な健康被害のあったことが判明した。

前年度までにわかったことは、PubMedは模造薬による健康被害事例を収集するデ

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。

E. 結 論

偽造薬は重い犯罪であり、潜在的には非医療製品の偽造よりも損害が大きい。薬物の誤用や不良医薬品防止のための方法論はまだ不十分である。将来の研究では、入手可能な流通経路をすべて特定するための方法論を探る必要がある。主な利害関係者の認識と関与に関する調査は、偽造薬を含む不良医薬品による健康被害を世界規模で把握するために不可欠である。

今回の文献調査は、偽造薬による最近の健康被害を探す小さな試みであった。本研究で把握されなかった健康被害も起きている可能性があり、実際の医薬品の流通経路と健康被害を推定するためには、さらなる調査が必要である。

F. 引用文献

1. Forzley M. Counterfeit goods and the public health and safety. International Intellectual Property Institute. July 2003. Available from-<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:oSkbXrMj0RgJ:www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/oct03/102703/03N-0361-emc-00000401.doc+&cd=1&hl=en&ct=clnk&gl=jp>.
2. Degardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *J Pharm Biomed Anal.* 2014; 87: 167–75.
3. Arens AM et al. Adverse Effects from Counterfeit Alprazolam Tablets. *JAMA Intern Med.* 2016; 176 (10):1554-1555.
4. Vo KT et al. Counterfeit Norco Poisoning Outbreak — San Francisco Bay Area, California, March 25–April 5, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65 (16): 420-3.
5. Stewart MW et al. Counterfeit Avastin in India: Punish the Criminals, Not the Patients. *Am J Ophthalmol.* 2016; 170: 228-231.
6. Torrie J, Cumin D, Sheridan J et al. Fake and expired medications in simulation-based education: an underappreciated risk to patient safety. *BMJ Qual Saf.* 2016; 25:917-920.
7. US-FDA. Simulated IV Solutions from Wallcur: CDER Statement- FDA's Investigation into Patients being Injected. 2015. Available from-<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm430360.htm>.
8. Peyraud N et al. An epidemic of dystonic reactions in central Africa. *Lancet Glob Health.* 2017; 5(2): e137-e138.
9. WHO. Medical Product Alert No. 4/2015. Adverse reactions caused by Falsified Diazepam in Central Africa. Available from-http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert4_2015DiazepamEN.pdf.

表 1 偽造薬による健康被害報告 (2016 年 3 月～2017 年 3 月)

| No. | 年/国 | 健康被害 | 原因 | 引用文献 |
|-----|-----------------|--|---------------------------------------|--|
| 1 | 2015/米国 | 子ども 1 人を含む 8 人が重篤な症状を呈した。 | アルプラゾラム錠に、フェンタニルとエチゾラムが含有されていた。 | Arens AM et al. Adverse Effects from Counterfeit Alprazolam Tablets. JAMA Intern Med. 2016; 176 (10):1554-1555. |
| 2 | 2016/米国 | 7 人が重篤な症状を呈した。 | 偽造ナルコ®錠に、フェンタニルとプロメタジンが含有されていた。 | Vo KT et al. Counterfeit Norco Poisoning Outbreak — San Francisco Bay Area, California, March 25–April 5, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65 (16): 420-3. |
| 3 | 2015/インド | 15 人が眼内炎を呈した。 | ベバシズマブ静注液が汚染していた。 | Stewart MW et al. Counterfeit Avastin in India: Punish the Criminals, Not the Patients. Am J Ophthalmol. 2016; 170: 228-231. |
| 4 | 2014/米国 (誤用) | 26 人がインフルエンザ様症状を示し、2 人が死亡、8 人が入院した。 | 静注液が、滅菌されておらず、エンドトキシンを産生する細菌に汚染されていた。 | Torrie J, Cumin D, Sheridan J et al. Fake and expired medications in simulation-based education: an underappreciated risk to patient safety. BMJ Qual Saf. 2016; 25:917-920. |
| 5 | 2014/コンゴ | 1029 名が急性のジストニア症状を示し、うち 11 名(5 名は 5 歳未満)が死亡した。 | ジアゼパム錠に 10-20mg のハロペリドールが含まれていた。 | Peyraud N et al. An epidemic of dystonic reactions in central Africa. Lancet Glob Health. 2017; 5(2): e137-e138. |

図1 本物の Xanax 錠と比較した、偽造 Alprazolam (Xanax) 錠
偽造 Alprazolam 錠 (左) には、フェンタニル 3.4 mg およびエチゾラム 10.6 μ g のが含まれてい
た。右は、真性品の Xanax 錠 2 mg (ファイザー)。



図2 4錠の偽造 Norco 錠®

偽造 Norco 錠®を服用した7人の患者の1人から入手した錠剤



図3 ハロペリドールを含有した偽造ジアゼパム錠

左) 錠剤は薄い黄色で、中央に割線が入っており、反対側に AGOG という文字がある。
右) 錠剤は、1000 錠用の白色プラスチックボトルに入れられ、商品名は SOLINA と表示され、CENTAUR Pharmaceuticals 社製の「Diazepam 錠 5mg」と表示がある。

