

## 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 (金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学)  
木村和子 (金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学)  
谷本 剛 (同志社女子大学薬学部医薬品分析学)  
研究協力者 Zhu Shu (金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学)  
松下 良 (金沢大学医薬保健研究域臨床薬物情報学)

### 研究要旨

【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。

## A. 研究目的

日本において、消費者は、インターネット等を利用して、個人で海外から医薬品を輸入できる状況にある。一方で、個人輸入された模造薬による健康被害が数多く報告されている<sup>1)</sup>。2011年にErectile Dysfunction(ED)治療薬のレビトラ錠(バルデナフィル錠)の模造品による健康被害が国内で報告されている<sup>2)</sup>。また、我々がこれまでに行った試買調査において、インターネットを介した個人輸入により、ED治療薬であるバイアグラとシアリス、さらに女性用バイアグラと謳って広告されていたジフルカンの模造品の国内流入が確認されている。レビトラについては、未調査のため、その模造品の流通実態等は明らかではなかった。

そこで、当研究班は、平成27年度にインターネットを介してレビトラを個人輸入し、その真正性と品質について調査した。その結果、異成分を含有する模造レビトラの国内流入が認められた。平成28年度は、前年度に入手した個人輸入レビトラを対象に、非破壊分析法を用いて、真正品と模造品の異同識別を行い、真贋判定を試みた。

## B. 研究方法

### 1-1. 分析対象医薬品

分析対象医薬品は、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)とした。

対照として、Bayer AG ドイツ本社より譲渡されたレビトラ 20 mg 錠を用いた。

### 1-2. 入手製品の非破壊分析

#### 1-2-1. 錠剤のサイズおよび重量の測定

錠剤のサイズは、デジタル外側マイクロメーター(MCD130-25, Niigata seiki Co., Ltd., Niigata, Japan)を用いて測定した。重量は、校正用分銅内蔵型分析天びん(GR-202, A&D Company, Limited, Tokyo, Japan)を用いて測定した。

#### 1-2-2. 錠剤表面の観察

金属顕微鏡(MT7100L, Meiji Techno Co., Ltd., Saitama, Japan)を用いて錠剤表面の観察を行った。200倍、500倍での錠剤表面を観察した。

#### 1-2-3. 錠剤の色差測定

分光測色計(CR-300, Konica Minolta Japan, Inc., Tokyo, Japan)を用いて錠剤表面の色彩を定量し、メーカー譲渡品との色差を測定した。測定径は5 mmとし、正規品は10回、個人輸入により入手した製品は5回ずつL\*, a\*およびb\*の値を測定し、得られたL\*a\*b\*値から、 $E^*_{ab} = [(L^*)^2 + (a^*)^2 + (b^*)^2]^{1/2}$ を計算した。

なお、明度をL\*、色相と彩度を示す色度をa\*、b\*で表しており、a\*は赤方向、-a\*は緑方向、b\*は黄方向、-b\*は青方向を示す。

#### 1-2-4. ラマン散乱分析

携帯型ラマン分光分析装置Inspector500(SciAps Inc., WY, USA)を用いて、以下の条件により、ラマンスペクトルを得た。

- ・ 波長：1030 nm
- ・ パワー：30 mW
- ・ 露光時間：自動設定(最大8.0秒)
- ・ 測定回数：連続5回

得られたラマンスペクトルを目視で確認するとともに、NuSpec Pro software (SciAps Inc., USA) で得られた類似率(マッチスコア)から、メーカー譲渡品と真正品または模造品との異同識別を行った。また、NuSpec Pro software (SciAps Inc., USA) の Pass/Fail メソッドテストを用いた真贋判定を行った。Pass/Fail メソッドの作成には、対照としてメーカー譲渡品 20 mg 錠を用いた。さらに得られたスペクトルについて、The Unscrambler (CAMO Software AS, Oslo, Norway) を用いて主成分分析を行うことにより、メーカー譲渡品と真正品または模造品の類似性を把握した。

#### 1-2-5. NIR 分光分析

携帯型 NIR 分光分析装置 micro PHAZIR-GP™ (Thermo Scientific, MA, USA) を用いて、製剤全体に存在する成分由来の NIR スペクトルを非破壊的に得た。得られたスペクトルについて、目視で確認するとともに、TheUnscrambler (CAMO Software AS, Oslo, Norway) を用いて主成分分析を行うことにより、メーカー譲渡品と真正品または模造品の類似性を把握した。

#### 2-2. 統計解析

有意水準を 5% または 1% として、統計解析を行った。解析には、SPSS 19.0.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) を使用した。

### C. 結果

#### 1-1. 錠剤のサイズと重量

錠剤の性状として、20 mg 錠の錠剤サイズと重量を確認した結果を Figure 1 と Figure 2 に示す。

真正品と模造品において、横と縦の大きさはほぼ同等であった。厚さについて、最も錠剤の厚さが小さかった模造品は、最も厚みがあった真正品よりも厚く、模造品は真正品に比べて有意に厚かった (Student's t-test,  $p < 0.05$ )。また、模造品の最小重量は、真正品の最大重量よりも大きく、模造品は真正品に比べて有意に重かった (Student's t-test,  $p < 0.05$ )。

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。

#### 1-2. 錠剤表面の観察

金属顕微鏡を用いて、有色のコーティング錠であるレビトラ錠の錠剤表面を 500 倍拡大下で観察した結果、均一な着色が観察されたメーカー譲渡品と真正品に対して、模造品の一部では斑点状の不均一な着色が認められた (Figure 3)。

#### 1-3. 錠剤表面の色調と色差測定

入手した製品の錠剤表面の色調を目視で確認したところ、真正品の色は全て淡黄赤色だったが、模造品では淡いオレンジ色、オレンジ色または淡黄色の錠剤も存在した。また、10 mg OD 錠は全て白色だった。(Figure 4)

分光色測計を用いて錠剤表面の色を測定した。色差の有無は、メーカー譲渡品を対照として、 $E^*ab = \{[(L^*)^2 + (a^*)^2 + (b^*)^2]^{1/2}\}$  の値により判断した。 $E^*ab$  の値が 1.5 より小さい場合、色差はないと考えられており、本研究でも、1.5 を基準として、色差の有無を確認した。

色差測定の結果を Table1 に示した。メーカー譲渡品と真正品では色差が認められな

かった。一方、メーカー譲渡品との有意な色差が認められる模造品が存在したが、メーカー譲渡品との色差が認められない模造品も存在した。

#### 1-4. ラマン散乱分析

携帯型分光分析装置を用いたラマン散乱分析を行った結果、メーカー譲渡品と真正品から得られたラマンスペクトルに違いは認められなかった。一方、全ての模造品は、メーカー譲渡品と異なるラマンスペクトルを示し、得られたスペクトルの比較により模造品を鑑別することが可能であった。得られたラマンスペクトルを Figure 5-1 と Figure 5-2 と Figure 5-3 に示した。

スペクトルの一致率について、メーカー譲渡品と真正品のスペクトルの一致率は 97-98%であり、メーカー譲渡品と模造品の一致率は 62-86%であった。一致率が 90%以上であれば類似していると考えられていることから、メーカー譲渡品と真正品のスペクトルは類似していた一方、メーカー譲渡品と模造品のスペクトルには差異が認められた。

また、Pass/Fail テストでは、真正品は Pass であり、模造品は Fail であった。

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 (Figure 6)。

#### 1-5. NIR 分光分析

得られた NIR スペクトルを Figure 7 に

示した。

20 mg 錠の真正品とメーカー譲渡品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、明らかな差異は認められなかった。

未承認規格 100 mg 錠とメーカー譲渡品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、メーカー譲渡品は約 2270  $\text{cm}^{-1}$  付近に特徴的な立ち上がり (ピーク) が認められるのに対し、100 mg 錠のピークは約 2330  $\text{cm}^{-1}$  付近に認められた。

偽造 20 mg 錠とメーカー譲渡品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、模造品のピークは約 2330  $\text{cm}^{-1}$  付近に認められ、メーカー譲渡品とは異なるものであった。

また、未承認規格 100 mg 錠と偽造 20 mg 錠から得られた NIR スペクトルに、明らかな差異は認められなかった (Figure 7-4)。

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 (Figure 8)。

## D. 考察

### 1-1. 錠剤のサイズと重量

錠剤のサイズについて、メーカー譲渡品と模造品間で横と縦のサイズに有意な違いは見られなかったが、厚みと重量は、メーカー譲渡品と比べて全ての模造品で有意に大きく、見た目でも厚さの違いが判断できる程の差異が認められる模造品も存在した。一方で、真正品において厚みに差がみられた (3.3-3.7 mm) ことから、真正品であっても多少の誤差が生じる可能性はある。

以上より、本研究で対象とした個人輸入

レビトラの真贋判定において、錠剤のサイズおよび重量の測定は有用であることが示された。

### 1-2. 錠剤表面の観察

金属顕微鏡を用いて、レビトラ錠の錠剤表面を 500 倍拡大下で観察した結果、模造品において斑点状の不均一な着色が認められたことから、製造工程に問題があると考えられた。メーカー譲渡品や真正品では、淡黄赤色しか確認されなかったが、模造品では黒や赤などの班点を確認され、製造工程において異物が混入した可能性、異なるコーティング剤の使用やコーティングの過程が異なる可能性が考えられた。

以上より、錠剤表面を観察することにより、模造品を検出できる可能性が示唆された。

### 1-3. 錠剤表面の色調と色差測定

真正品において、メーカー譲渡品との色差は確認されず、一部の模造品においてメーカー譲渡品との色差が認められたことから、色差がある場合は模造品である可能性が示唆された。しかし、肉眼で色差を判別するには限界があり、真正品を持ち合わせない個人が色差により真正性を判断するのは難しいと考えられる。また、メーカー譲渡品との色差がわずかな模造品が存在していることから、分光測色計を用いたとしても、真正性を判断できない可能性もある。

以上より、色差の測定により、真贋判定することは可能であると考えられるが、すべての模造医薬品を検出することは困難であると考えられた。

### 1-4. ラマン散乱分析

メーカー譲渡品と真正品において、ラマンスペクトルに差異は認められず、メーカー譲渡品と模造品では異なるラマンスペクトルが得られた。コーティングの相違により異なるスペクトルが得られたと考えられ、ラマン散乱分析によるメーカー譲渡品との異同識別の可能性が示された。

また、Pass/Fail テストでは、メーカー譲渡品を用いてメソッドファイルを作成することができれば、サンプルを数秒かざすことで Pass/Fail が判定できるため、迅速な判別方法として有用であると考えられる。

主成分分析においても、メーカー譲渡品と真正品は同一グループに分類され、また、発送国毎に分類されたことから、ラマン散乱分析により、模造品を検出できる可能性ならびに製造ライン別に分類できる可能性が示された。また薬物プロファイル分析における分類と一致していたことから、模造パターン解析も可能であることが考えられた。

しかし、メーカー譲渡品において異なる規格（成分量違い）を比較したところ、一致率が 90%以上であったことから、定量は困難であると考えられた。これは、本研究で得られたラマンスペクトル（後方散乱測定）は、錠剤表面に存在する成分由来のスペクトルであることから当然の結果であり、これが既存携帯型ラマン散乱分析による錠剤の真贋判定の限界であると考えられる。

以上より、携帯型装置を用いたラマン散乱分析は、迅速かつ簡易な偽造医薬品鑑別手法として有用であることが示された。

### 1-5. NIR 分光分析

メーカー譲渡品と真正品において、NIR スペクトルに差異は認められず、メーカー譲渡品と模造品では異なる NIR スペクトルが得られたことから、携帯型 NIR 分析装置を用いることにより、非破壊的に真正性を判定できる可能性が示唆された。

主成分分析において、発送国毎に分類され、また薬物プロファイル分析における分類と一致していたことから、模造品の中での分類も可能であることが考えられた。

主成分分析において、普通錠と 10 mg OD 錠の分類も可能であることが考えられた。

NIR 分光分析において、分析装置の利用期間に限りがあったため、異なる規格についてスペクトルを比較することはできなかった。しかし、NIR スペクトルは、錠剤を構成する成分全体を反映することから、定量が可能であると考えられている。そのため、規格違いを判別できることが確認されれば、携帯型 NIR 分光分析による、より高精度な模造医薬品鑑別が期待される。

## E. 結論

インターネットを介した医薬品の個人輸入を誰もが利用できる現在、消費者は模造品の存在や個人輸入の危険性を熟知し、安易な個人輸入を避けるなど、少なくとも自らリスクを冒すことは回避することが求められる。そのために、個人輸入に関して、消費者が正しい情報を得られるよう、さらに情報開示と注意喚起をする必要がある。

また、消費者が利便性等を優先し個人輸入をしたとしても、不利益を被ることのないように、税関での差し止めや違法な個人

輸入代行業者や発送業者の監視・撤廃を強化していかなければならない。

## F. 謝辞

本研究にご協力頂いたシヤチハタ株式会社、株式会社樋口商会、株式会社エス・ティ・ジャパンの皆様には感謝申し上げます。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・吉田直子, ハーボニー偽造品事件の衝撃, Nikkei Drug Information (2017年3月) 要旨集 p.28-30.

### 2. 学会発表

・第26回日本医療薬学会年会(京都) 2016年9月17日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 参考文献

1. 厚生労働省「医薬品等を海外から購入しようとする方へ」  
[[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunit suite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kojinyunyu/index.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunit suite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kojinyunyu/index.html)]
2. 厚生労働省「個人輸入において注意すべき医薬品等について」  
[<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kojinyunyu/050609-1.html>]

Table 1. 錠剤表面の色差比較結果 20 mg(n=22)及び 100 mg ( n = 4 ) 錠剤

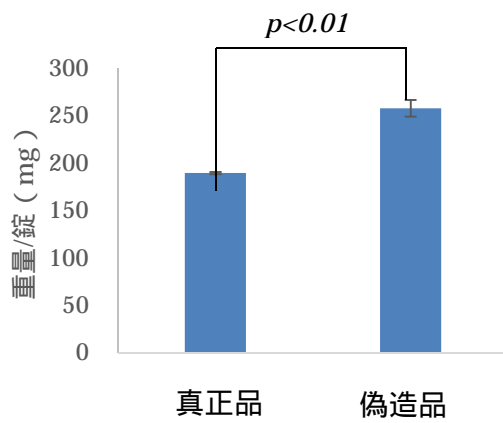
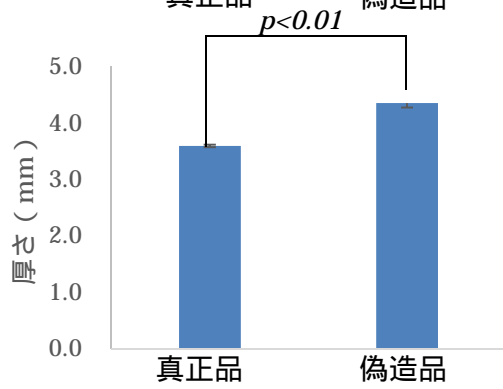
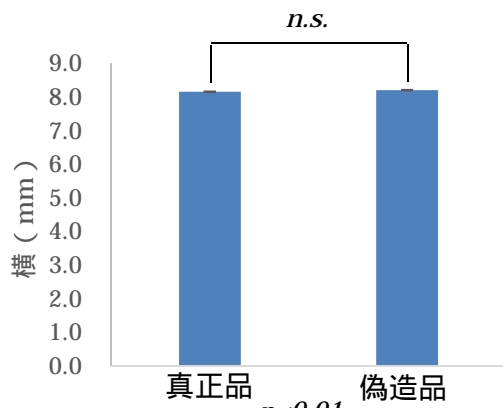
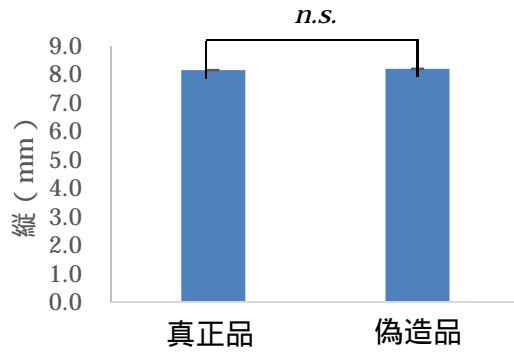
色差	色差の程度の評価	E*ab <sup>2)</sup>	真正品 (n=9)		模造品 (n=17)	
			n	%	n	%
色差なし	きわめてわずかに異なる	0~0.5	5	56	0	0
	わずかに異なる	0.5~1.5	2	22	1	6
色差あり	感知し得るほど異なる	1.5~3.0	1	11	5	29
	著しく異なる	3.0~6.0	1	11	1	6
	きわめて著しく異なる	6.0~12.0	0	0	8	47
	別の色系統になる	12.0以上	0	0	2	12

<sup>2)</sup> E\*ab=[( L\*)<sup>2</sup>+( a\*)<sup>2</sup>+( b\*)<sup>2</sup>]<sup>1/2</sup>, L\*:明るさ, a\*:赤, b\*:黄色

E\*ab = 1.5 以下であれば、色差なしと考えられる。

コントロール : Bayer メーカー譲渡品レビトラ 20 mg 錠

\*Levitra®10 mgOD 錠 ( n=2)の色は白色で 測った時正規品がまだ届いていなかったため、測定できなかった。



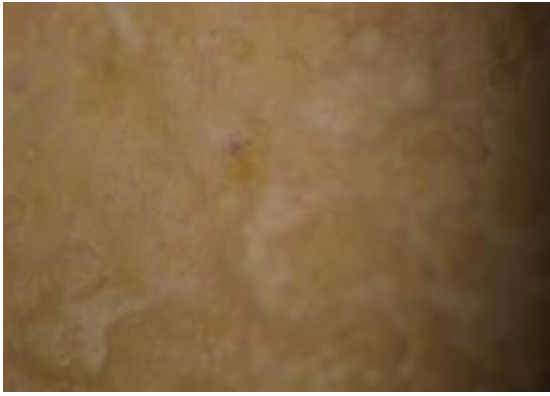
20 mg 真正品 (n = 9)  
 20 mg 偽造品 (n = 13)  
 真正品の最大厚 < 偽造品の最小厚  
 真正品の最大重量 < 偽造品の最小重量

Figure 1. 個人輸入レピトラ 20 mg の錠剤のサイズと重量の比較

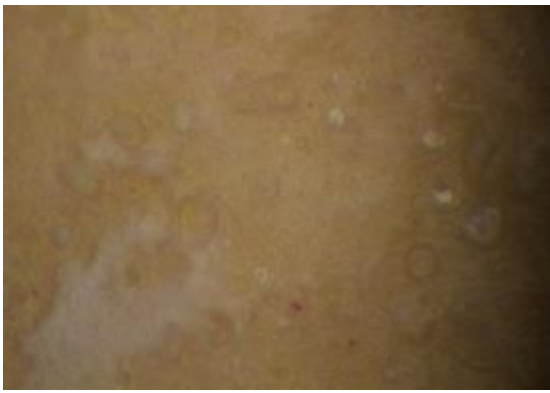




Figure 2. Bayer 譲渡品、20 mg 模造品、100 mg 模造品の外観  
上：錠剤の真中から見たもの  
下：錠剤を横から見たもの（上面が白いのは光の反射による）  
上下ともに、左：Bayer 譲渡品、中央：20 mg 模造品、右：100 mg 模造品



A. 20 mg Bayer 譲渡品



B. 20 mg 真正品 (02-20-C1-US-30)



C. 20 mg 模造品 (06-20-A1-HK-30)



Figure 3. レビトラ 20 mg の顕微鏡観察写真 (500 倍拡大)



Bayer 譲渡品



真正品 02-20-C1-US-30  
(ボトル)



真正品 07-20-B1-SG-24  
(ボックス)



Bayer 譲渡品

模造品 011-20-C4-CN-30-2  
(ボトル)



Bayer 譲渡品

模造品 021-20-B2-CN-24  
(ボックス)



10 mg OD 錠 022-10-B3-SG-24

Figure 4. 錠剤表面の色調の比較

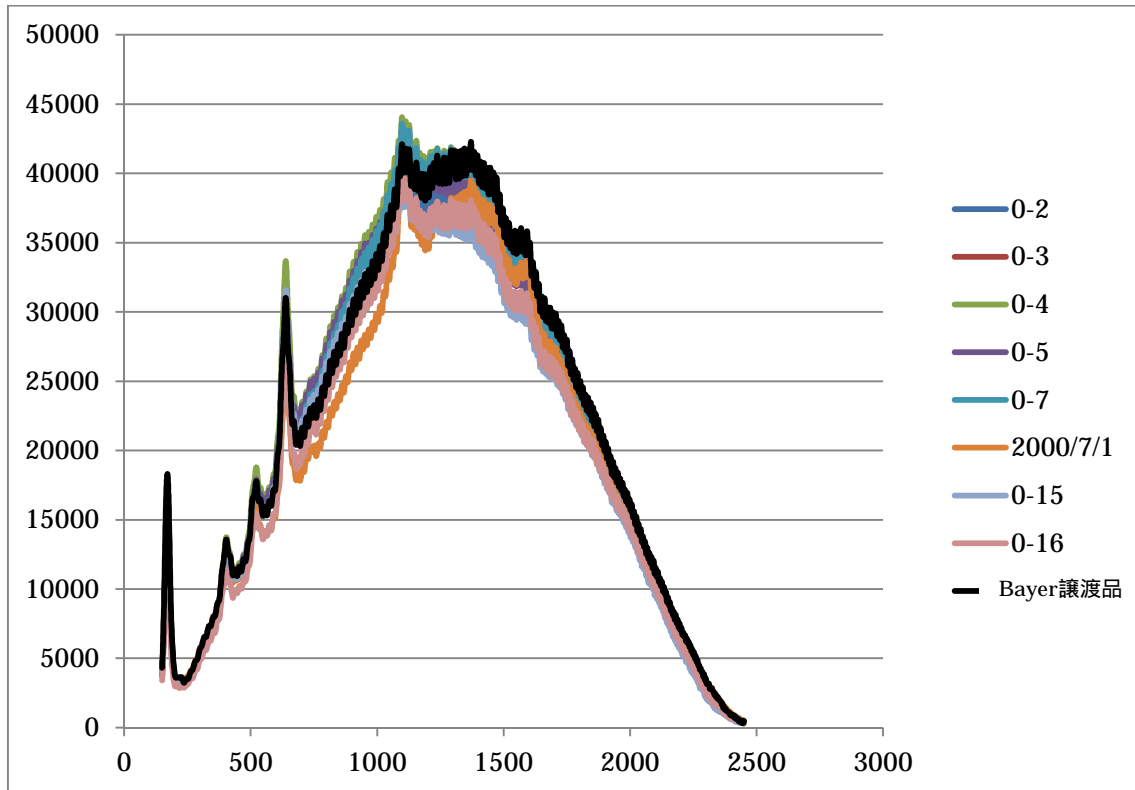


Figure 5-1. 携帯型ラマンスペクトル (1)  
 20 mg Bayer 譲渡品と 20 mg 真正品 (n = 9) の比較

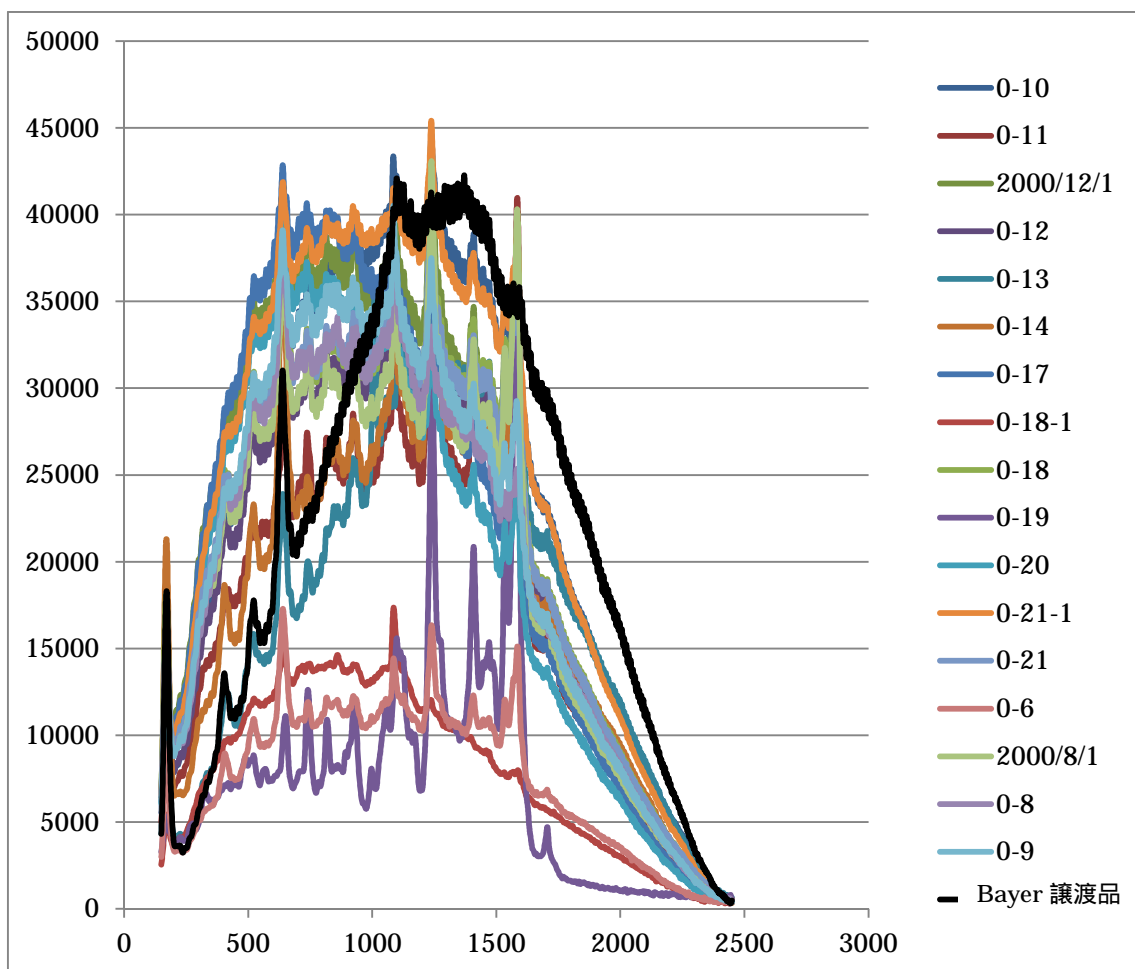


Figure 5-2. 携帯型ラマンスペクトル (2)  
20 mg メーカー譲渡品と 20 mg 模造品 (n=17) の比較

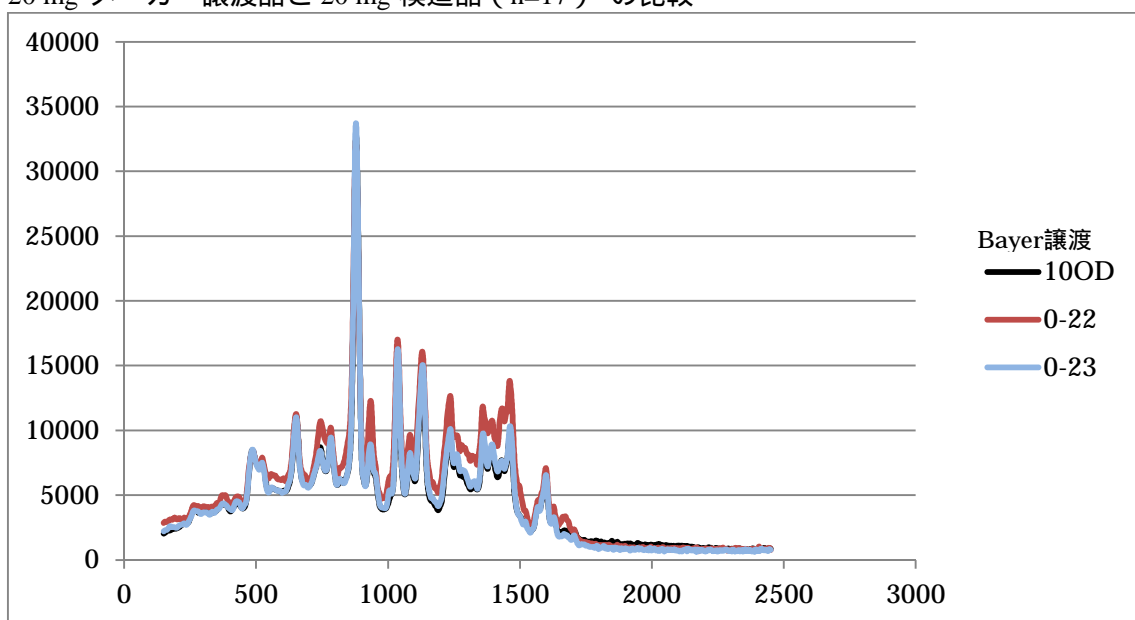


Figure 5-3. 携帯型ラマンスペクトル (3)  
10 mg OD Bayer メーカー譲渡品と 10 mg OD 真正品 (n=2) の比較

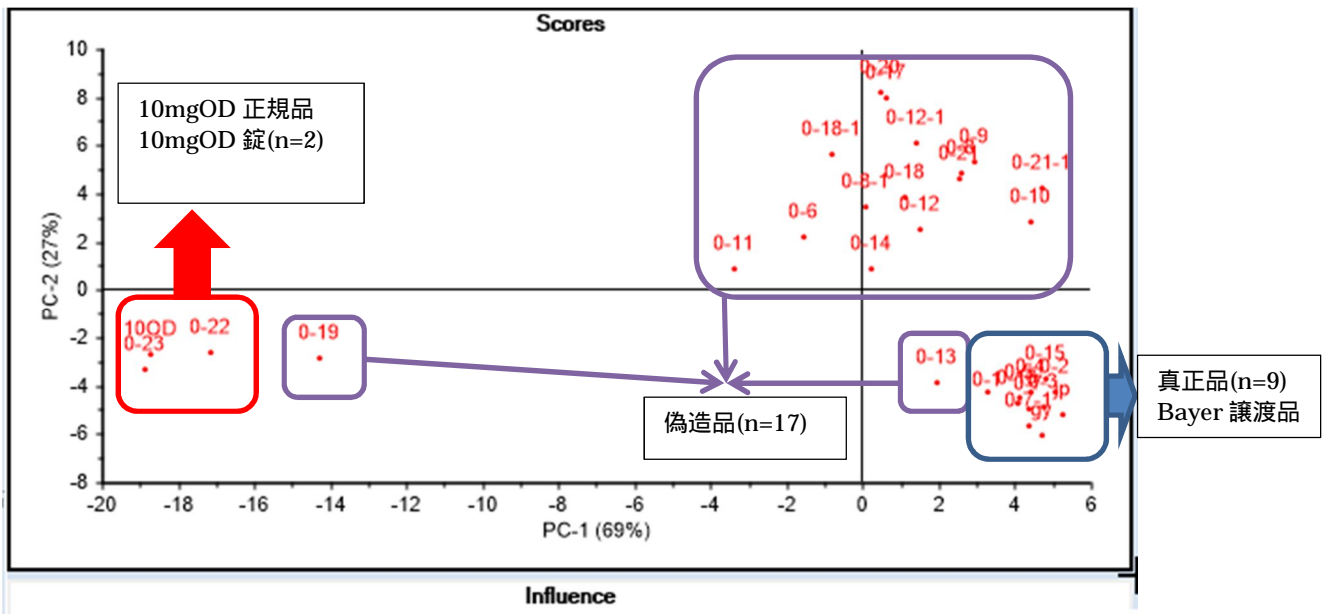


Figure 6. ラマンスペクトルの主成分分析結果

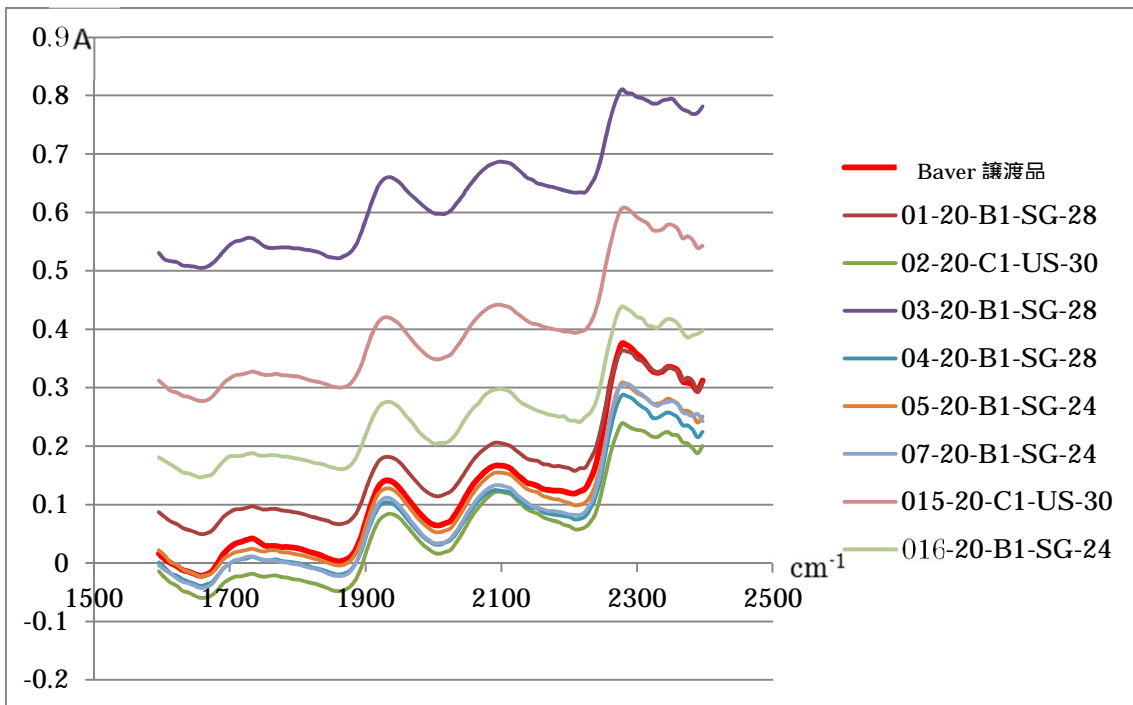


Figure 7-1. NIR スペクトル (1)  
20 mg 真正品と 20 mg メーカー譲渡品の比較

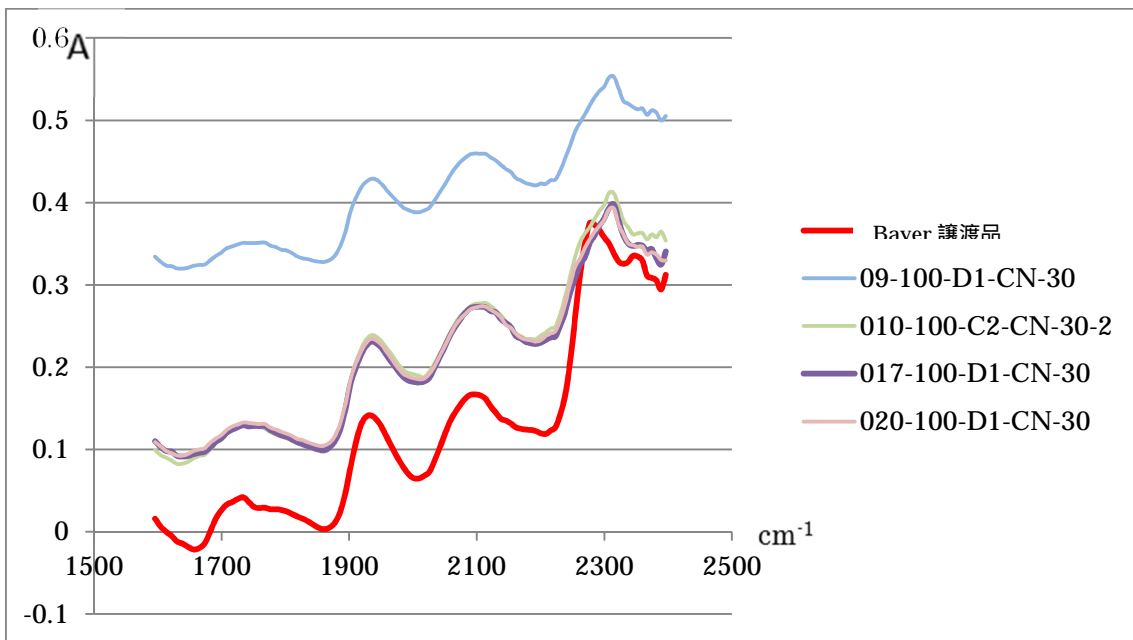


Figure 7-2. NIR スペクトル (2)  
100 mg 模造品と 20 mg メーカー譲渡品の比較

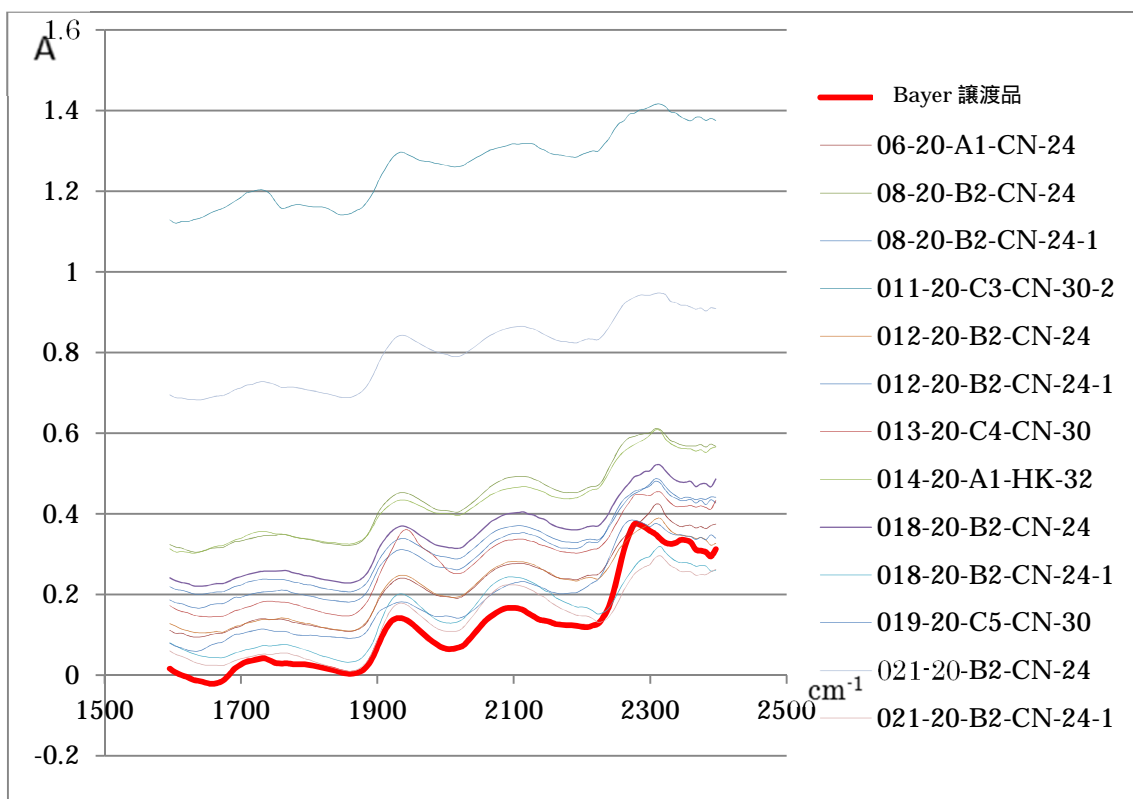


Figure 7-3. NIR スペクトル (3) 20 mg 模造品と 20 mg Bayer メーカー譲渡品の比較

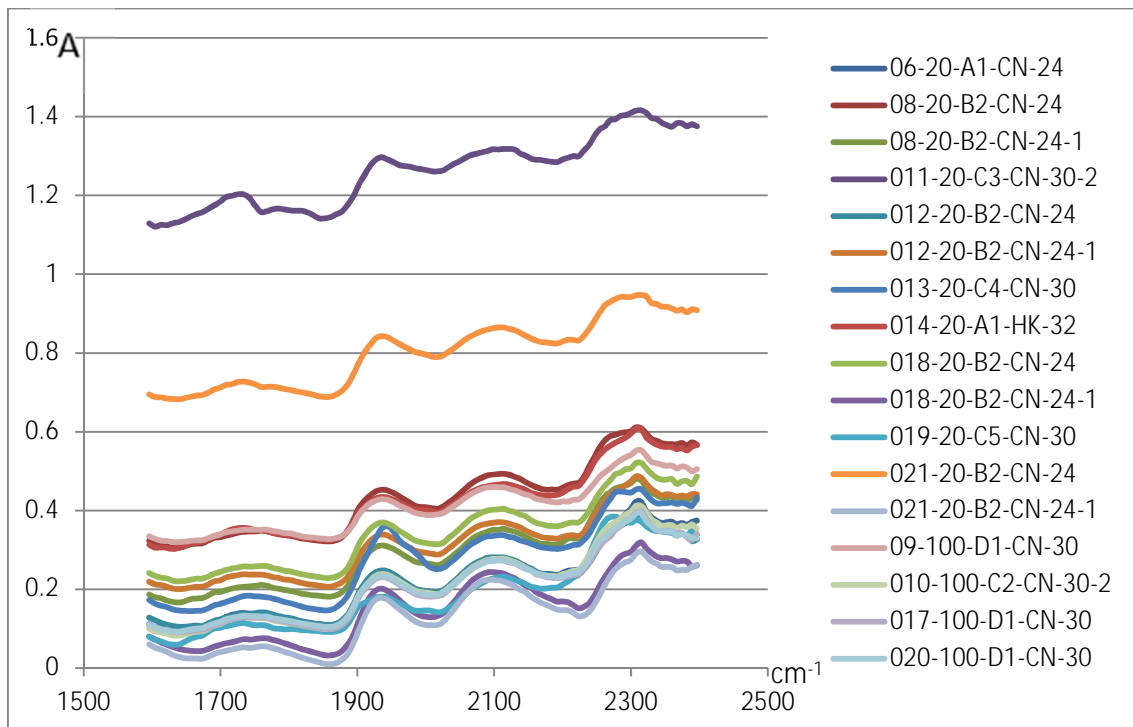


Figure 7-4. NIR スペクトル (4) 100 mg 模造品と 20 mg 模造品の比較



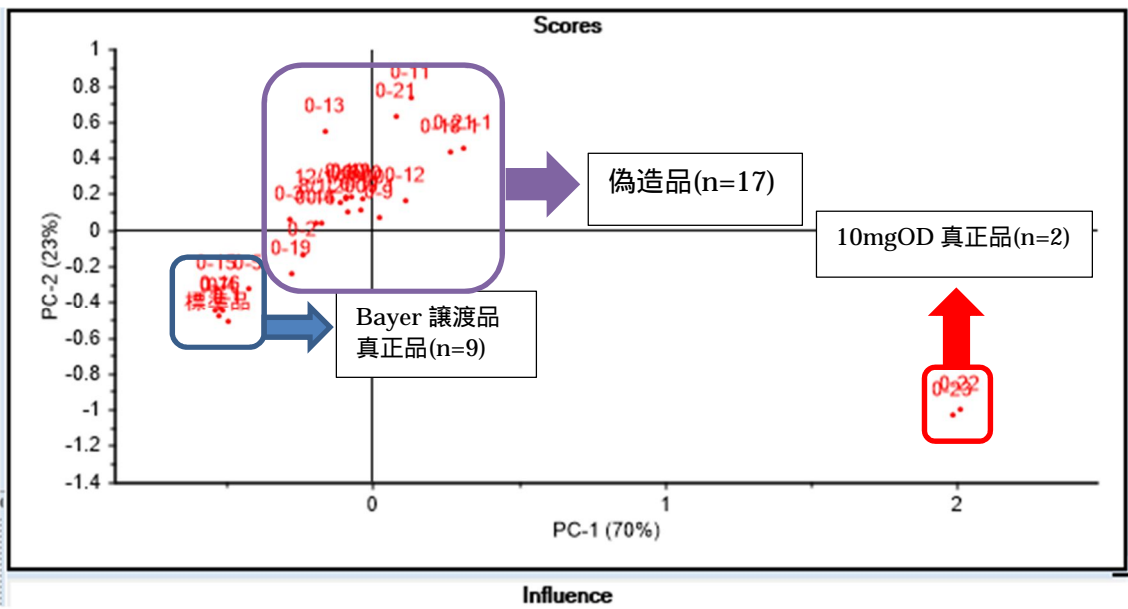


Figure 8. NIR スペクトルの主成分分析結果