

厚生労働科学研究費補助金 H26-28
(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 総合総括 26-28

【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もたらされると考えられていたが、国内の薬局や病院など正規流通ルートからも発見され、患者の手にまで渡っていた。海外から個人輸入される医薬品には模造薬、無承認薬、禁止薬、無評価薬、品質不良品が紛れ込み、処方箋未確認販売や、服薬指導の欠如、誤指導、不適正使用、無資格販売など重大な保健衛生上の問題を孕んでいる。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、さらに生活習慣病薬の個人輸入の保健衛生実態を明らかにするとともに、多くの模造品が侵入している ED 治療薬から模造品の特徴を明らかにするとともに、鑑別法を応用して模造品の真贋判定や遡及調査への有用性を確かめる。以て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) 欧州・米国の模造医薬品規制調査：1. 文献検索・情報収集 2. 国際会議参加 (2) 模造薬による健康被害に関する調査：PubMed で検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」でヒットした 2013 - 2017 年の英語論文の内容を確認し、模造薬による健康被害論文を抽出した。(3) 生活習慣病薬の個人輸入の保健衛生に関する研究 3 - 1) 個人輸入オメプラゾール製剤 (OPZ) の真正性と品質：個人輸入した OPZ の真正性調査、品質試験を行い、製剤の特徴を総合的に評価した。3 - 2) 個人輸入オメプラゾール製剤と東南アジア流通品との比較：日本で入手した個人輸入品と、カンボジアとミャンマーの薬局で購入した製品のうち、共通する製造会社の OPZ 製品を対象として溶出プロファイル分析、赤外分光分析、携帯ラマン散乱分析、X 線 CT 画像分析で比較した。3 - 3) 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。(4) 模造 ED 薬の特性と鑑別法に関する研究 4 - 1) 個人輸入シアリスの真正性に関する研究：個人輸入した製品の外観写真と質問票を Eli Lilly and Company 米国本社に送付し、真正性の回答を得た。4 - 2) 個人輸入フルコナゾール製剤 (FLCZ) の真正性と品質に関する調査：FLCZ を個人輸入し観察試験、真正性調査、品質試験により入手品の判定を行うとともに、ラマン散乱分析により非破壊的に正規品と模造品の異同鑑別を試みた。4 - 3) 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究：個人輸入したレビトラ 20 mg 錠、10 mg OD 錠 (国内未承認規格) および 100 mg 錠 (未承認規格) について、真正性調査と、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析による定性と定量を行った。さらに、携帯近赤外分光分析 (NIR)、携帯ラマン散乱分析および分光測色計により、正規品と模造品の非破壊的な異同識別を試みた。

4 - 4) 不純物プロファイル (IP) によるシルデナフィルクエン酸塩製剤 (SIL) の真贋判定 : 個人輸入代行及びカンボジアで現地購買した SIL 104 検体を、HPLC による定量と IP 作成し、含量に関する品質評価と同一銘柄間での差異鑑別による真贋判定への IP 適用の可能性を検討した。

【結果】

(1) 欧州・米国の模造医薬品規制の調査

欧州評議会 (CoE) 医療品犯罪条約の発効、EU 模造医薬品指令 2011/62/EU で定められた安全機能の 2019 年施行に向けた委任令公布、米国医薬品供給網防衛法 (DSCSA) の 2023 年施行に向けた規則整備、履歴管理システム同定に関するコメント要請、WHO 加盟国メカニズム (MSM) の 5 年間の成果報告が行われた。

(2) 模造薬による健康被害に関する調査

H26 年度 H28 年度に把握した健康被害報告は 8 編、1320 名が健康被害を受け、うち 13 名の死亡が報じられた。

(3) 生活習慣病薬の個人輸入の保健衛生に関する研究

3 - 1) 個人輸入オメプラゾール製剤 (OPZ) の真正性と品質 : 個人輸入 OPZ は外観に問題があったが、局方に準拠した品質試験に概ね適合した。薬機法および特定商取引法遵守サイトは皆無と観察された。個人輸入は服薬指導もなく副作用被害救済制度も適用されないが、薬価より高額だった。日本語サイトで処方せんを確認したサイトは皆無だった。 3 - 2) 個人輸入オメプラゾール製剤と東南アジア流通品との比較 : 個人輸入品と東南アジア流通品とで共通の製造販売会社は 2 社あった。溶出プロファイルでは、個人輸入品の溶出性に問題は認められなかったが、東南アジア流通品において、腸溶性が破たんしていることが示唆された。赤外分光分析において、明らかな差異は認められなかったが、ラマン散乱分析では、1 製品において、個人輸入品と東南アジア流通品から得られたラマンスペクトルが異なっていた。X 線 CT 分析では、それぞれの顆粒構造に違いがみられた。 3 - 3) 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から、500 mg 錠 33 サンプル、徐放錠 (500、750 または 1000 mg) 7 サンプルの計 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。

(4) 模造 ED 薬の特性と鑑別法に関する研究

4 - 1) 個人輸入シアリスの真正性に関する研究 : 真正性調査により 45 製品中、9 製品 (20%) が真正品、32 製品 (71%) が模造品、4 製品 (9%) は不明だった。模造品は、未承認規格販売 5 サイトと住所または責任者名不特定の 12 サイトを介して入手した。また、真正品は、シンガポールまたは米国から発送され、模造品は、中国、香港または日本から発送された。模造品の価格は、真正品より有意に安かった。 4 - 2) 個人輸入フルコナゾール製剤 (FLCZ) の真正性と品質に関する調査 : 日本語の個人輸入代行 12 サイトから FLCZ を 2 製品 12 サンプル入手した。購入時に処方箋を要求したサイトは無かった。薬事法および特商法遵守サイトは皆無と観測された。真正性調査で 1 サンプルが模造品と判定されたが、シルデナフィルを含有している可能性があった。真正品は米国から発送されていたが、模造品は国内から発送された。模造品は真正品と比べて安価だった。 4 - 3) 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究 : 個人輸入代行 15 サイトから、20 mg 錠、10 mg OD 錠および 100 mg 錠の計 28 サンプルを入手した。処方箋の提示は要求されなかった。

真正性調査により 28 サンプル中、11 サンプル (40%) が真正品、17 サンプル (60%) が模造品であった。真正品は、シンガポールまたは米国から発送され、模造品は、中国または香港から発送された。HPLC 分析の結果、試験した 28 サンプル中、適切な成分の含有が確認された 11(40%)サンプルはすべて真正品であり、シルデナフィルまたはタダラフィルが検出された 17(60%)サンプルはすべて模造品であった。20mg 製品のうち、模造品のレビトラ 20mg 錠 (US 版(US 発送)を除く)あたりの価格は、真正品に比べて、有意に安価だった。真正品と模造品では錠剤の大きさ、重量に差異があり、携帯 NIR 分析、携帯ラマン分析、それらの主成分分析でも区別された。

4 - 4) 不純物プロファイル (IP) によるシルデナフィルクエン酸塩製剤 (SIL) の真贋判定 : SIL の先発品と後発品の PI を純正品と比較解析することにより各製品に使用された主薬原料が純正品のそれと同一か識別することが可能となり、各製剤が真正品か偽造品か鑑定可能となった。純正品が入手できなくても、不純物プロファイルの解析と品質試験はその真正性の鑑定や偽造性を推定する有力な方法となる。

【考察】2010 年代前半に欧米で模造薬対策を強化する立法が続き、多くは既に施行され、他は施行に向けて着々と進行していた。その成果が報告されるのは 2020 年代前半であろう。

模造薬による健康被害が毎年報告され、死亡者も発生していることは、安易に個人輸入に手を出さないよう消費者などの啓発に活用されることが望まれる。

生活習慣病薬オメプラゾールとメトホルミンの個人輸入代行サイトの表示はどれも触法性が疑われ、また、医療用医薬品にも拘らず処方箋を確認しないまま販売されていたが、価格は薬価よりも高価であった。局方に準じた品質試験では大きな問題は認められなかったものの、カンボジア、ミャンマーで流通する同一製造 (販売) 業者の同じ有効成分の製品には著しい品質不良が認められており、ダブルスタンダードでの製造や、混線による不良品の送付が懸念される。個人輸入で生活習慣病薬を入手するメリットは認められない。

また、ED 治療薬でも処方箋の確認は一切行われず、シアリス、フルコナゾール、レビトラのいずれも模造品が混入しており、シアリス、レビトラは 60~70%に達した。模造品は中国、香港の発送であり、我が国に向けて発出されない仕組みが国際協力が望まれる。フルコナゾール、レビトラの模造品には本来の成分ではなく、異成分の含有が認められた。模造品は真正品より安価だった。

重量や大きさの計測や携帯 NIR や携帯ラマンによる非破壊分析により模造品と真正品の異同識別や、同一成分であっても不純物プロファイルによる原料の異同識別の可能性が示唆され、今後さらに活用に向けて研究が進行することが期待される。

【結論】個人輸入は生活習慣病治療薬であれ、ED 治療薬であれ、保健衛生上看過できない問題を有している。個人輸入は決して安上がりはなく、安価なものは模造品の可能性もある。消費者は医療用医薬品をインターネットで購入すべきでない。製品の注意深い観察や破壊・非破壊の分析が、模造薬の同定や関係性解明に有用である。本研究結果が、消費者への啓発と対策に資することを期待する。

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）、消費者が医薬品を求めてインターネットにアクセスする機会が増加すると考えられる。しかし、インターネット医薬品販売には国内で許可されたサイトの他に、個人輸入代行サイトが多数存在し、海外からの医薬品を宣伝している。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。しかし、消費者には国内医薬品販売業者の正規サイトと医薬品個人輸入代行サイトの判別は困難である。模造薬等の日本の発生件数は世界3位との報告もある（PSI 2015）。欧米では模造薬の規制強化がなされ、締め出された模造薬がさらに日本に押し寄せるのを食い止めるとともに、国内での模造薬の発生を防止する必要がある。そこで、生活習慣病治療薬など治療上重要な医薬品も個人輸入の対象となっていることからその保健衛生上の実態を明らかにするとともに、模造薬の特性を明らかにし、非破壊の異同識別法や不純物プロファイルなどを模造薬の真贋判定法に応用して模造薬の検出能力の向上や相関性の解明を図り、海外の対策や健康被害実態を踏まえて、我が国の模造薬対策強化に資することを目的とした。

B & C．研究方法及び結果

本研究班は次の4大テーマで研究を進めた。

(1) 欧州・米国の模造医薬品規制調査 (2) 模造薬による健康被害に関する調査 (3) 生活習慣病薬の個人輸入の保健衛生に関する研究 (4) 模造 ED 薬の特性と鑑別法に関する研究

(3) は次の3テーマに分かれる: 3-1) 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 (H26) 3-2) 個人輸入オメプラゾール製剤と東南アジア流通品との比較 (H27) 3-3) 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 (H28)。

(4) は次の4テーマからなる 4-1) 個人輸入シアリスの真正性に関する研究 (H26) 4-2) 個人輸入フルコナゾール製剤の真正性と品質に関する調査 (H26) 4-3) 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究 (H27-28) 4-4) 偽造医薬品の鑑別法に関する研究 - 不純物プロファイルによるシルデナフィルクエン酸塩製剤の真贋判定 - (H26)。

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) 欧州・米国の模造医薬品規制法令の施行について

分担研究者 木村和子

研究協力者 吉田直子

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

【方法】1) 文献収集、情報収集 2) WCO や APECLSIF の偽造医薬品対策プログラムに参加

【結果】

1. 欧州評議会 (CoE) 医療品犯罪条約: 5 か国が批准し 2016 年 1 月 1 日に発効した。2017 年 3 月現在 9 か国が批准、締約国会議創始にさらに 1 か国の批准が必要である。

2. EU 模造医薬品指令 2011/62/EU：最後の施行項目となった処方せん薬個包装の安全機能について委任規則が公布され、2019年までにほとんどのEU加盟国が端末検証型の医薬品履歴管理システムを稼働させる。

3. 米国医薬品供給網防衛法(DSCSA)：2023年までに処方せん医薬品個包装を各流過程で電子的に追跡するため、業者間での取引情報の交換、卸とロジスティック業者の許可基準と報告システム樹立、被疑製品の同定・通報ガイダンスの公表並びにDSCSA要求システムの同定についてコメント要請が行われた。

4. WHO 加盟国メカニズム(MSM)：定義改正を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する。

【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制定されたが、2023年までに施行される米国医薬品流通網防衛法を除いて、すべて施行または施行準備に入った。各国の規制強化の影響が順次現れるものとする。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、2014年4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。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】671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371であった。通読したところ、90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8編であった。新たに把握できた事件は数少ないが、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、粗悪な漢方薬による肝障害、眼科手術の際の偽造ババシズマブ硝子体内注入による視野障害、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、ハロペリドールが含まれたジアゼパム錠によるジストニア誘発と死亡、フェンタニルとエチゾラム含有のアルプラゾラム錠による重篤症状、フェンタニルとプロメタジン含有のナルコ®錠による重篤症状等である。

【結論】これらの症例は、治療目的となる有効成分の欠如、表記以外の有効成分による健康被害である。判明した健康被害はわずかな事例数であるが、実際には報告されていない事例が数多く存在すると予測される。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) 生活習慣病薬の個人輸入の保健衛生に関する研究

3-1) 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

研究協力者 木村和子、杉浦さくら

【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、発送形態および製品の外観観察、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全体的に考察した。

【方法】真正性調査として、製品の真正性、製造販売業者と発送業者の合法性調査を引き続き行った。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い、結果全体を解析し考察した。

【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。個人輸入品は先発品も後発品も全て国内で保険適用により購入するよりも高額であった。

【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はあったが、薬局方に準拠した品質試験に概ね適合したことから、薬局方上の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。

インターネットで購入した製品には、適正使用の指導や副作用被害救済制度の適用がな

いにも関わらず、国内で医療保険制度により購入するよりも高額であった。英米では処方せん薬の処方箋未確認販売サイトが違法サイトとして取り締られているが、日本語サイトで処方せんを要求する代行業者はなく、これらからもオメプラゾールの個人輸入は、極力避けるべきと考える。

3 - 2) 個人輸入オメプラゾール製剤と東南アジア流通品との比較

分担研究者 谷本 剛 吉田直子

研究協力者 木村和子 杉浦さくら

【目的】オメプラゾールは、過去に行われた調査により、東南アジアで流通していたオメプラゾール製品 (東南アジア流通品) について、その約 40-50% が品質不良品であることが指摘された。当該品質不良品と同じ製造会社の製品がインターネット上で販売されていることから、当研究班は、平成 25 年度に、インターネット上に流通するオメプラゾール製剤 (個人輸入品) を対象とした試買調査を実施したが、個人輸入品には製剤学的に明確な品質不良は認められなかった。本年度は、東南アジア流通品と個人輸入品との品質差の原因を明らかにすることを目的とした。

【方法】平成 25 年度の試買調査において入手した個人輸入品と、2010 年と 2013 年にそれぞれカンボジアとミャンマーの薬局から購入した東南アジア流通品のうち、共通する製造会社のオメプラゾール製剤を対象として、溶出プロファイル分析、赤外分光分析、ラマン散乱分析、X 線 CT 画像分析を行った。

【結果・考察】入手したオメプラゾール製剤のうち、個人輸入品と東南アジア流通品とで共通の製造会社は 2 社あり、それぞれが製造するオメプラゾール製品計 3 製品 (いずれもカプセル剤) について、分析を行った。溶出プロファイルを比較した結果、個人輸入品の溶出性に問題は認められなかったが、東南アジア流通品において、本来溶出ししないはず

の酸性条件下でのオメガラゾールの溶出と分解が認められ、その後の中性条件下では十分な溶出が得られず、カプセル内の顆粒表面の腸溶性皮膜が十分に機能していないことに起因する溶出性不良品の存在が示唆された。赤外分光分析において、個人輸入品と東南アジア流通品に明らかな差異は認められなかった。ラマン散乱分析では、1 製品において、個人輸入品と東南アジア流通品それぞれの顆粒表面皮膜から得られたラマンスペクトルが異なっており、X 線 CT 分析では、それぞれの顆粒構造に違いがみられた。

【結論】 同じ製造会社の同一製品名の製品であっても、個人輸入品と東南アジア流通品で品質や皮膜組成、製剤構造に差異が認められたことから、製造工程が異なる可能性が示唆された。これらの製造会社は、腸溶性製剤を製造する技術があるにもかかわらず、途上国向けに品質不良のオメガラゾール製剤を製造していると懸念される。本研究では個人輸入品の製剤的品質に問題は認められなかったが、日本にも品質不良品がインターネット経由で個人輸入される恐れもある。個人輸入された医薬品による健康被害を未然に回避するために、消費者に対する強力な注意喚起が必要であると考えられる。

3 - 3) 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。

（4）模造 ED 薬の特性と鑑別法に関する研究

4 - 1) 個人輸入シアリスの真正性に関する研究

分担研究者 吉田直子 木村和子
研究協力者 眞田智子 松下良

【目的】 個人輸入により国内に流入するシアリスについて、平成 25 年度にインターネット上の個人輸入代行業者を介して試買調査を行った結果、ロット番号や使用期限の記載がない等の保健衛生上の問題が指摘された。これらのシアリスについて、真正性が不明なままとなっていたが、真正性調査の回答が得られたので、本年度は、その結果を報告する。

【方法】平成 25 年度の試買調査で 25 サイトから入手した 36 製品のシアリス 20 mg 錠と 11 製品の未承認規格シアリスについて、外観写真と質問票を製造販売業者である Eli Lilly and Company の米国本社に送付し、真正性の回答を得た。**【結果】**製造販売業者からの回答により、45 製品中、9 製品（20%）が真正品、32 製品（71%）が模造品であることが明らかになった。残りの 4 製品（9%）は真正性不明であった。模造品は、未承認規格を販売している 5 サイトと住所または責任者名不特定の 20 サイト中 12 サイトを介して入手した製品であった。また、真正品は、シンガポールまたは米国から発送されたのに対し、模造品は、中国、香港または日本から発送されていた。包装形態として、シンガポールから発送された真正品はすべてボックス、米国から発送された真正品はボトルであったのに対し、香港から発送された模造品はすべて PTP シートのみ、中国と日本からはボックス、ボトルまたはバラ（ラベルなしのプラスチックバッグ）であった。真正品のシアリス 20 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、模造品に比べて、有意に高かった。

【考察】インターネットを介した個人輸入により模造品を入手する可能性があるため、消費者への個人輸入に関する情報提供、注意喚起が必要である。真正品は模造品に比べて有意に高価であったが、模造品であっても真正品と同等の価格で販売されている場合もあるため、真正性を価格だけで判断するのは困難であると考えられた。また、未承認規格が広告され、実際に入手可能であったことから、個人輸入代行業者や発送業者が違法な販売を行わせないよう監視する必要がある。

4 - 2) 個人輸入フルコナゾール製剤の真正性と品質に関する調査 分担研究者 吉田直子 研究協力者 坪井宏仁、大西美宇

【目的】フルコナゾール製剤は抗真菌薬と

しての適応があるが、インターネット上で女性用バイアグラと騙って販売されることがある。また、Diflucan®100 mg 錠の模造品が韓国で発見された。本研究ではインターネット上に流通するフルコナゾール製剤製剤を対象として、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。

【方法】インターネット上の個人輸入代行サイトを介してフルコナゾール製剤を購入した。観察試験として、個人輸入代行サイト上の記載事項、発送形態および入手した製品の外観を観察した。真正性調査として、製品の真正性、製造販売業者の合法性を調査した。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。さらに、ラマン散乱分析により、非破壊的な正規品と模造品の異同識別を試みた。真正品および模造品の価格を比較した。

【結果】12 の日本語個人輸入代行サイトからフルコナゾール製剤を計 2 製品、12 サンプル入手した。いずれのサイトも、購入時に処方箋を要求されなかった。サイト観察の結果、全 12 サイト中、特定商取引法に関して言及のあるサイトは 9 サイト（75.0%）であった。輸入代行業者の会社住所の記載がないサイトは 1 サイト（8.3%）であった。薬事法（現：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律、以下同じ）に関して言及のあるサイトは 4 サイト（26.7%）であり、特定商取引法および薬事法における規定をすべて満たしているサイトは 0 サイト（0%）と観察された。製品の外観観察の結果、ボトルの色合い、錠剤のサイズ、および色が真正品と異なるものが 1 サンプルあった。真正性調査では、1 サンプルが模造品と判定された。品質試験の結果、試験した 12 サンプル中、模造品と判定された 1 サンプルにおいて、シルデナフィルが含有されている可能性が示唆された。さらに、模造品が真正品と比べて明らかに安価であることがわかった。

【考察】模造品によって意図せずシルデナフィルを服用し、血圧低下などの危機にさらされる可能性がある。真正品であっても、女性用バイアグラとしての効能効果を期待して購入する可能性があるため、予期せぬ副作用が生じるおそれがある。サイト観察において記載不十分なサイトが多いため、特定商取引法および薬事法に抵触する可能性が考えられる。またサイトに記載されている製品の写真とは異なる物が届いたり、発注した規格とは異なる規格が届くなど消費者に不利益がもたらされる可能性が考えられる。また、安易に安価な製品を購入すると、模造品が手に入る可能性が示唆された。

【結論】インターネット上でフルコナゾール製剤を個人輸入するとシルデナフィルを含有する模造品を輸入する可能性がある。

4 - 3) 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究

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、バルデナフィルを主成分とする ED 治療薬レビトラについて、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】2015 年 4 月に、個人輸入代行サイトを介してレビトラ 20 mg 錠、10 mg OD 錠（国内未承認規格）および 100 mg 錠（未承認規格）を購入した。入手したサンプルについて、製造販売業者に対する真正性調査と、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析による定性と定量を行った。対照として、日本で正規に市販されているレビトラ 20 mg 錠（正規品）を用いた。さらに、携帯近赤外分光分析（NIR）、携帯ラマンおよび分光測色計により、正規品と模造品の非破壊的な異同識別を試みた。対照として、Bayer AG ドイツ本社より譲渡されたレビトラ 20mg 錠を用いた。

【結果】レビトラ錠を広告する個人輸入代行サイト（15 サイト）から、22 サンプルの 20 mg 錠、2 サンプルの 10 mg OD 錠および 4 サンプルの 100 mg 錠の計 28 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。真正性調査の結果、製造販売業者からの回答により、28 サンプル中、11 サンプル（40%）が真正品、17 サンプル（60%）が模造品であることが明らかになった。真正品は、シンガポールまたは米国から発送され、模造品は、中国または香港から発送されていた。HPLC 分析の結果、試験した 28 サンプル中、適切な成分の含有が確認された 11(40%)サンプルはすべて真正品であり、シルデナフィルまたはタダラフィルが検出された 17(60%)サンプルはすべて模造品であった。US 版(US 発送)を除く 20 mg 製品のうち、模造品のレビトラ 20 mg 錠あたりの価格は、真正品に比べて、有意に安かった（Student's t-test, $p < 0.05$ ）。US 版は模造品と他の 20 mg 製品より高かった。NIR と携帯ラマンによる異同識別の結果、模造品は正規品とは異なるスペクトルを示した。錠剤表面の色差測定では、模造品には正規品と分光反射率に大きな差異が認められる製品があったが、差異が認められない製品も存在した。重量、厚さや添付文書等の観察も、模造医薬品の発見や推定に有用であった。

【考察】インターネットを介した個人輸入により、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。外観だけで模造品を判断することは難しく、これらを使用する消費者に予期しない健康影響が生じる可能性が示唆された。模造品による健康被害を抑制するために、消費者に対する医薬品の個人輸入については危険性に関する強力な注意喚起と、個人輸入代行業者や発送業者に対する違法な販売を行わせないための監視が重要であると考えられた。

【結論】個人輸入により入手するレビトラには模造品が混入しており、異成分含有により、健康被害が生じる恐れがある。非破壊分光分析により、模造品の識別が容易にできる可能性がある。

4-4) 模造医薬品の鑑別法に関する研究 - 不純物プロファイルによるシルデナフィルクエン酸塩製剤の真贋判定 -

分担研究者 谷本 剛

研究協力者 松永歩美

【目的】流通している医薬品の偽造を判別する簡便な方法を確認することを目的とし、各製剤の不純物プロファイル (IP) の偽造鑑別への有用性について検討した。

【方法】シルデナフィルクエン酸塩製剤 (SIL 製剤) を例にして、SIL 製剤はインターネットを介した代行個人輸入及びカンボジアでの現地購買によって104検体を入手した。先発品 Viagra は、個人輸入で20検体を入手し、SIL 製剤の後発医薬品は個人輸入したものとカンボジアで入手したものを合わせて84品目を入手した。これらの検体について、HPLCによる定量と不純物プロファイル (IP) の作成を行い、含量に関する品質評価と同一銘柄間での出所の差異鑑別による真贋判定への IP 適用の可能性について検討した。

【結果・考察】104検体の IP は9パターン (IP-1 ~ IP-9) に分類された。Viagra20 検体に関しては、主成分を表示量の90%以上含有する検体は6検体のみであり、半数以上の11検体は主成分を表示量の約50%しか含有していなかった。Viagra の IP は6パターン (IP-1 ~ IP-6) に分類され、各 IP を純正 Viagra の IP と比較したとき、4検体のみが純正品のそれ (IP-1) と一致した。この4製品の含量はいずれも表示量の100~110%であった。この結果から、IP が純正品と一致した4検体のみが真正品であり、他の16検体は偽造品と推定され、ファイザー社での真贋

判定の結果と一致した。後発品 84 検体に関しては、含量が表示量の120%を超えたものが2検体、含量不足の製剤は5検体あった。後発品 84 検体の IP は7パターン (IP-2 ~ IP-5, IP-7 ~ IP-9) に分類された。後発品の IP は先発品の純正 Viagra のパターンには一致せず、後発品はすべてファイザー社と異なる製法で調製された原薬を使用していることが推察された。一方、同一銘柄の後発品中に IP の異なるものがあった。例えば、製品名「KAMAGRA」12 検体の IP は3種のパターン (IP-2, IP-3, IP-4) に分類され、IP-2 及び IP-3 が各2検体、IP-4 が8検体であった。IP-4 の製剤の含量はすべて100~110%の範囲にあったが、IP-2 及び IP-3 を示す各2検体の含量は、それぞれ40%以下及び50%以下であった。また、Ranbaxy 社製の製品名「Caverta」5 検体のうち4検体は IP-4 を示し、含量は100~110%で、製剤としては特に問題はなかったが、1 検体は含量過多 (172%) で IP も他の4品目と異なる IP-9 を示した。同一銘柄の製品において、含量が規格値から大きく乖離し、しかも主成分の品質が異なるものが存在することは通常考えにくく、これらの結果は後発品においてもその偽造品が流通している可能性を示唆しており、偽造の疑いのある製品の検出に IP は有用であると考えられた。

D. 考 察

2010 年代前半に欧米で模造薬規制を強化する立法が続き、多くは既施行、あるいは施行準備が進行していた。ただし、米国の履歴管理システムはいまだコメント要請の段階であった。我が国もハーボ二配合剤の偽造品出現により、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」が設置され、対策強化に乗り出し、欧米の仲間入りをすることになってしまった。欧米の施策を参考にしながらも、我が国の実情に適した独自の対策が期待される。

模造薬による健康被害が毎年報告され3か年で1320例、うち死亡は13例に上った。しかもこれはPubMedに収載された論文だけであり、実際はさらに多いと考えられ、模造医薬品は蔑ろにできない健康問題である。

生活習慣病治療薬オメプラゾールとメトホルミンの個人輸入代行サイトは医療用医薬品にも拘らず処方箋を確認しないまま販売していた。この点においては、ED治療薬販売サイトと同じであった。

オメプラゾール、メトホルミンの個人輸入品の価格は消費者の期待に反し薬価よりも高価であった。ED治療薬では、模造品は真正品よりも安価であった。個人輸入オメプラゾールの品質試験では大きな問題は認められなかったものの、カンボジア、ミャンマーで流通する同一製造（販売）業者の同一有効成分製品には著しい品質不良が認められており、相手国により、製造品質を調整する製造のダブルスタンダードが疑われた。不良品が我が国にも流れ込まない保証はない。

また、個人輸入したシアリス、フルコナゾール、レビトラのいずれも模造品が混入しており、シアリス、レビトラはその割合は6~7割に達した。模造品はもっぱら中国、香港の発送であった。フルコナゾール、レビトラの模造品には本来の成分ではなく、異成分の含有が認められた。

重量やサイズの計測により偽造品と判別可能なものや添付文書等の比較で関連性をうかがわせるものもあった。携帯NIRや携帯ラマンによる非破壊分析により模造品と真正品の異同識別が可能であった。同一成分であっても不純物プロファイルによる原料の異同識別の可能性も示した。この方法は模造薬の出所起原の相関性や遡及調査にも道を開く。このほかH23-25の報告で、主成分類似薬物の分析や電顕観察、X線CTによる腸溶性皮膜の欠如など製剤特性の異同識別法を示した。世界では治療上重要な医薬品に対して、主成分含量だけでは判定できない精巧な偽造医薬品が出現していることから、真贋判定や遡及調

査を可能とするような鑑別法の開発は非常に有用である。今後さらに研究が継続されることが望まれる。

これまでも指摘してきたようにインターネットで入手した医薬品は模造である以外にも、品質不良品、無評価品、未承認薬、禁止品が混入しており、副作用被害救済制度の対象外でもある。さらに、価格も国内で確かな品質の正規品を医療機関や薬局から給付されるのに比べ、かえって高価になることをアピールし、軽々に医薬品の個人輸入を行うべきではないことを、消費者に強く啓発する必要がある。

E. 結 論

消費者はインターネットで医療用医薬品を購入しないこと。製品の観察や破壊・非破壊の分析が、模造品の同定や相関性を明らかにする上で有用である。

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た。健康被害の発生も有り得る。

G. 研究発表

2. 学会発表

1) 谷本剛、偽造医薬品の実像とその鑑別法、第2回医薬品セキュリティ研究会フォーラム、2014年4月、大阪

1. 論文・刊行物

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 11p

- 2) 吉田直子、ハーボニー偽造品事件の衝撃、Nikkei Drug Information 2017.03、28-30、
- 3) 吉田直子、身近に迫る模造医薬品、Nikkei Drug Information 2015.04、029-032.
- 4) 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

- 1) 木村和子、ZHU SHU、眞田智子、吉田直子、坪井宏仁、松下良、個人輸入レボ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
- 3) 眞田智子、吉田直子、坪井宏仁、木村和子、インターネットを介して個人輸入されたシアリスの真正性と品質に関する研究、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26-29 日、横浜
- 4) 大西美宇、吉田直子、坪井宏仁、木村和子、インターネットを介して個人輸入されたフルコナゾール製剤の真正性と品質に関する研究、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26-29 日、横浜
- 5) 杉浦さくら、吉田直子、谷本剛、坪井宏仁、木村和子、インターネットを介

して個人輸入されたオメプラゾールの真正性と品質に関する研究、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26-29 日、横浜

3. 講演

- 1) 木村和子、世界の偽造医薬品対策 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 平成 29 年 3 月 29 日(水)
- 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, Creating 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 木村和子、ボーダレスメディスン - 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

- 11) 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】
- 12) 吉田直子、OTC 医薬品の安全性 - 忍び寄る偽造医薬品の脅威 -、2015年度日本 OTC 医薬品協会安全性情報部会、2015年11月13日、金沢
- 13) 吉田直子、偽造医薬品の脅威と撲滅に向けた取り組み、Hokusiku Women Researchers' Network シンポジウム、2015年12月5日、金沢
- 14) 木村和子、世界の模造医薬品と日本 - 日本は無縁か - 第32回びわ湖国際医療フォーラム、2016年1月23日
- 15) 吉田直子、医薬品の品質管理に貢献する分析—偽造医薬品鑑別における分析手法の活用—。Matching HUB Kanazawa 2015、金沢、2015年2月
- 16) 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
- 17) 谷本剛、偽造医薬品の実像とその鑑別法、第2回医薬品セキュリティ研究会フォーラム、2014年4月、大阪
- 18) 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