

**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 H26 - 28**

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、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ベ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。

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、平成26～28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、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。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671の論文がヒットした。そのうち、全文を確認でき、英語で書かれていたものは371であった。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。以下、要点を紹介する。

まず、偽造ベバシズマブの硝子体内注入による健康被害について。2010年9月の8日～10日に上海第一人民病院眼科で、男性70名、女性46名の患者が、ベバシズマブの注入を受けた。うち80名に
endotoxin-induced ocular toxic syndrome"

（EOTS、内毒素誘発視覚中毒性症候群（筆者訳））による視覚障害と違和感が生じ、緊急の対応が必要となった。この事例は、内毒素による炎症の誘発が原因であった。有効成分ベバシズマブは検出されなかった[2]。

偽造ベバシズマブについては、その後インドでも報告された。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件集団発生した。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[3]。

次に、「Nangen Zengzhangsu[®]」という商品名の精力増強剤について。これは、中国製と推察された商品である。服用した者は、低血糖症状を起こし、救急搬送された者もいた。この商品には、勃起不全治療薬であるシルデナフィルクエン酸塩が通常の1日用量 (25-50 mg) より少ない7.7mg含まれていた。加えて糖尿病治療薬であるスルホニルウレア (SU) 剤のグリベンクラミドが122.7mg (日本の通常の1日用量2.5 mgの50倍以上) と高用量含まれていたという[4]。なぜ後者の成分が含まれていたかは不明である。

抗てんかん薬でも偽造薬による被害が2事例報告されている (表1) [5]。

ギニアビサウ南部において、2013年5月～6月に、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、痙攣の頻度が増えたり、重積発作が起きたという。その内、発作のために死亡したと考えられる者が2名いた [5]。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[5]。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[6]。製造者の名前と住所は記載されておらず、ラベルにはスプリングミスがあった[6] (図1、図2)。

同薬と思われるナイジェリアにおける報告では、やはり地域リハビリテーションサービスにおいて、2014年6～8月に、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、痙攣が再発したり、その頻度が増加した[5]。使用された薬品を収集し、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。

漢方薬でも、健康被害が報告されている。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 (表1) [7]。65歳の男性が3次救急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[7]。本ケースは、米国Food and Drug Administration (FDA) もPublic Notification of Medication Health Fraudで警告している [図3]。FDAの実験室で本薬を分析したところ、Tiger KingにはED (Erectile Dysfunction、

勃起不全)を治療する量のシルденаフィルが含有されていた。そして、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[8]。

続いて、抗精神病薬による大規模な被害の報告である。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4)[9, 10]。

米国では、偽造アルプラゾラム錠剤の有害事象が報告された。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、2015年10月15日～12月31日の間に、偽造アルプラゾラムによる8人の患者を特定した。本剤には、フェンタニル、場合によってはエチゾラムが含有されていた(図5)。患者は、多くがうつ病と診断されており、年齢は8ヶ月から45歳であった。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の製造

過程は不明だが、回収された錠剤と思われる薬剤は、オンラインで購入することが可能であった[11]。

米国では、さらに鎮痛薬 Norco[®]の偽造品による被害も報告された。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事例確認した。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可能性がある。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2.3mg、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6)。患者の血中フェンタニル濃度は、1.6～10.1ng/mL(鎮痛の治療範囲: 0.6～3.0ng/mL)であった[12]。

D. 考 察

2014年4月から3年間に渡る、偽造薬とその健康被害について、PubMedに掲載された論文を検索・抽出した。

2013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。しかしながら、把握されていない有害事象は、数多く存在するはずで、低開発国も含む世界規模の偽造薬による健康被害報告のネットワークが必要であろう。

偽造薬の特徴は、有効成分が含まれていないものと、有効成分以外の有害な成分が含まれているものの2種類がある。両者と

も死者が出現するほど重篤な被害もあった。低品質薬と異なり、偽造薬は意図的に生産されたものである。成分が含まれないものに関しては、コストのみを追求するためと予想できるか、別成分が含まれたものに関しては、その製造医は判明していない。表示された効果と似た作用のある物質を含有した製品もあり、コストの低い成分で見せかけの効果を狙った品かもしれない。これらについては、今後の調査が強く望まれる。

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[13]。

E. 結 論

偽造薬による健康被害がいくつか正確に把握できたが、潜在している被害の状況の把握、偽造薬の規制と流通経路の把握、医療関係者および消費者側の対策は、今後の発展が大いに必要である。

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1~3、図6)。

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> (accessed on 20 Jun 2017).
2. Wang F, Yu S, Liu K, Chen FE, Song Z, Zhang X, Xu X, Sun X. Acute intraocular inflammation caused by endotoxin after intravitreal injection of counterfeit bevacizumab in Shanghai, China. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120(2):355-61. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.083. Epub 2012 Oct 18.
3. Stewart MW et al. Counterfeit Avastin in India: Punish the Criminals, Not the Patients. *Am J Ophthalmol*. 2016; 170: 228-231.
4. Kuramoto N, Yabe D, Kurose T, Seino Y. A case of hypoglycemia due to illegitimate sexual enhancement medication. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Apr;108(1):e8-e10. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.014. Epub 2015 Feb 23.
5. Willem M Otte, Eric van Diessen, Pieter van Eijdsen, 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.
6. 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 (accessed on 20 Jun 2017)
7. 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.
8. FDA Medication Health Fraud. Public Notification: Tiger King Contains Hidden Drug Ingredient. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/MedicationHealthFraud/ucm383364.htm>. (accessed on 20 Jun 2017)
 9. Peyraud N et al. An epidemic of dystonic reactions in central Africa. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(2): e137-e138.
 10. 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.
 11. Arens AM et al. Adverse Effects from Counterfeit Alprazolam Tablets. *JAMA Intern Med*. 2016; 176 (10):1554-1555.
 12. 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.
 13. Degardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 87: 167–75.

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)

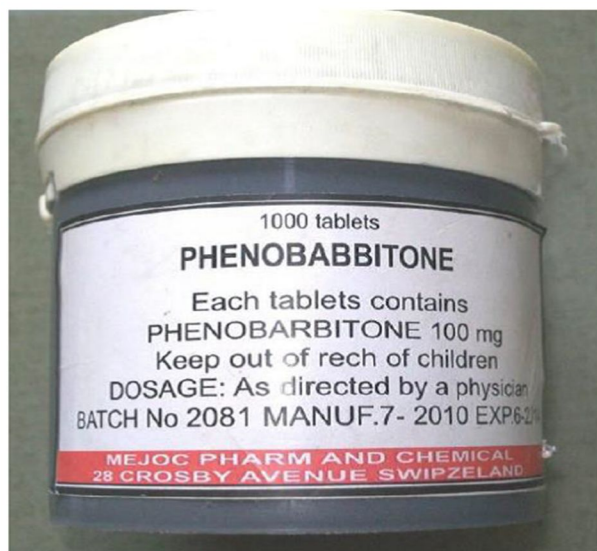


図 2: リベリアから入手したフェノバルビタール含有とされた模造薬 (WHO Drug Alert, N° 1/2016., February 2016)

“Phenobabbitone” discovered in 2015 in Liberia:

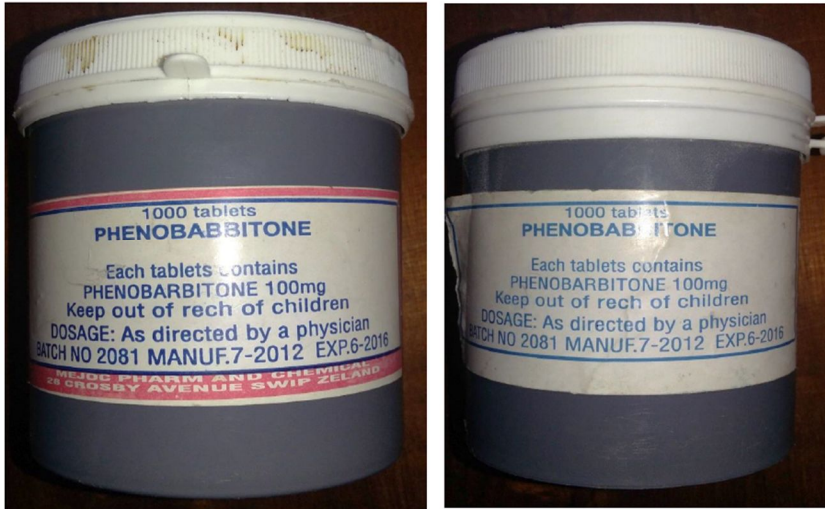


图 3: 粗惡漢方藥 Tiger King (FDA Medication Health Fraud, Public Notification: Tiger King Contains Hidden Drug Ingredient, January 2014)



図4 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。



図5 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6 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



付 録

表 1. 模造薬による健康被害 (重複事例を含む)

模造薬による健康被害報告 (重複あり)

発生前	発生国	健康被害	原因	論文	Form
2016	インド	眼内炎の集団発生 (15件)	ベバシズマブの内容物は、微生物汚染が認められ、効果は認められなかった	Stewart MW et al. Am J Ophthalmol. 2016;170:228-31.	
2016	米国	7人が重篤な症状	偽造ナルコロン錠に、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. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65 (16): 420-3.	
2015	米国	子ども1人を含む8人が重篤な症状	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. JAMA Intern Med. 2016; 176 (10):1554-1555.	
2014	コンゴ	1029名が急性のジストニア症状、うち11名 (5名は5歳未満) が死亡	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. Lancet Glob Health. 2017; 5(2): e137-e138.	
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.	
2013	ギニアビサウ	模造抗てんかん薬で、2人死亡、74人重篤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.	
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	ベバシズマブ	Wang F. et al., Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):355-61.	
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	ベバシズマブ	Sun et al., N Engl J Med. 2011 Jul 28;365(4):378-9.	
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
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.	
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.	
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.	
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	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.	
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人が神経低血糖により昏睡状態、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.	
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.	
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.	
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.	
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	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.	
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、ストロンチウム、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.	
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
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.	
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.	
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ァン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88	
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	
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.	
2002	アメリカ合衆国	1人の女性が死亡	表示規格の1/20のエポエチンアルファ	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.	
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の少ないスルファミン/ピリメタミン	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.	Review
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の少ない抗マラリア薬	Rassool. J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.	
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の少ない抗マラリア薬	Mukhopadhyay. Anal Chem. 2007 Apr 1;79(7):2622-7.	
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	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.	
1998	インド	30人の幼児が死亡	ジ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.	
1998	ブラジル	約200件の望まない妊娠	避妊薬	Wertheimer et al., Expert Opin Drug Saf. 2005 Jul;4(4):619-22.	
1998	ブラジル	約200件の望まない妊娠	避妊薬	Wertheimer et al., J Am Pharm Assoc. 2003 Nov-Dec;43(6):710-7	
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
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
1996	ハイチ	59人の子供が死亡	解熱薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.	Review
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
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
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.	
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

表1. 模造薬による健康被害（重複事例を含む）続き

発生前年	発生前国	健康被害	原因	論文	Form
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
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	
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
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
1995	ニジェール	2,500人が死亡	髄膜炎ワクチン	Zumoff. Nephrol News Issues. 2007 Feb;21(3):22.	
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.	
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.	
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.	
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.	
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.	
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.	
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.	
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
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.	
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.	
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
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.	
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.	
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
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.	
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.	
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.	
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
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アリス	Chaubey et al., Med J Aust. 2010 Jun 21;192(12):716-7.	
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.	
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.	
不明	シンガポール	150人が病院に搬送、7人が神経低血糖により昏睡状態、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.	
不明	シンガポール	低血糖により150人が病院に搬送、神経低血糖により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
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.	
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.	
不明	ニジェール	2,500人が死亡	生食塩水からなる髄膜炎ワクチン	Reynolds et al., Global Health. 2010 Nov 15;6:21.	
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
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.	
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.	
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.	
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
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)	
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	
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2. 模造薬による健康被害(まとめ)

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文	Form
1	2016	インド	眼内炎の集団発生(15件)	ベバシズマブの内容物は、微生物汚染が認められ、効果は認められなかった	Stewart MW et al. Am J Ophthalmol. 2016;170:228-31.	
2	2016	米国	7人が重篤な症状	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. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65 (16): 420-3.	
3	2015	米国	子ども1人を含む8人が重篤な症状	アルブゾラム錠に、フェンタニルとエチゾラムが含有されていた	Arens AM et al. JAMA Intern Med. 2016; 176 (10):1554-1555.	
4	2014	コンゴ	1029名が急性のジストニア症状、うち11名(3名は5歳未満)が死亡	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. Lancet Glob Health. 2017; 5(2): e137-e138.	
5	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.	
6	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.	
7	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	ベバシズマブ	Wang F. et al., Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):355-61.	
8	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	Lewis. CMAJ. 2009 Nov 10;181(10):E237-8.	
9	2008	アメリカ合衆国	785人がアレルギー反応、約100人が死亡	中国製の過硫酸化コンドイチン硫酸が混入したヘパリン	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.	
10	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人が神経低血糖症により昏睡状態、4人が死亡	グリベンクラミドが混入したタダラフィル	Kao et al., N Engl J Med 360;7:734-6.	
11	2008	ナイジェリア	約100人の幼児が死亡	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	Marini et al., J Pharm Biomed Anal. 2010 Dec 15;53(5):1278-87.	
12	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.	
13	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.	
14	2006	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.	
15	2006	ミャンマー	23歳の男性が死亡	含有量の少ないアーテスネット	Atemnkeng et al., Trop Med Int Health. 2007 Jan;12(1):68-74.	
16	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ァン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88.	Review
17	2004	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	鉄剤注射	Stoneman et al., J Midwifery Womens Health. 2011 Nov-Dec;56(6):636-8.	
18	2002	アメリカ合衆国	1人の女性が死亡	表示規格の1/20のエポエチンアルファ	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.	
19	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	含有量の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.	
20	1998	インド	39人の幼児が死亡	ジ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.	
21	1998	ブラジル	約200人が望んでいない妊娠	小麦粉で作られた避妊薬	Wertheimer et al., Expert Opin Drug Saf. 2005 Jul;4(4):619-22.	
22	1998	ロシア	1,000人が入院	インスリン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88.	Review
23	1996	ハイチ	89人以上の子供が死亡	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	Baratta et al., Croat Med J. 2012 Apr;53(2):173-84.	
24	1995	ニジェール	2,500人が死亡	有効成分のない髄膜炎ワクチン	Burki. Lancet Infect Dis. 2010 Sep;10(9):585-6.	
25	1992	バングラディッシュ	339人の子供が死亡	ジエチレングリコール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.	
26	1990	ナイジェリア	109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.	
27	1988	ナイジェリア	21歳の女性が高血糖により死亡	含有量の少ないインスリン	Cheng. J Diabetes Sci Technol. 2009 Nov 1;3(6):1516-20.	
28	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.	
29	不明	イギリス	26歳の男性が腹痛と脳痺害	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	
30	不明	アメリカ合衆国	皮膚の発疹、組織の膨張	セロスティム	[No authors listed] AIDS Patient Care STDS. 2001 Aug;15(8)	
31	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アリス	Chaubey et al., Med J Aust. 2010 Jun 21;192(12):716-7.	

表3 開発途上国と先進国で問題となった医薬品

<p>発展途上国</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 解熱鎮痛アセトアミノフェン、デキストロメトルフアン ・ 鎮咳薬：鎮咳シロップ ・ 性機能改善薬：シルデナフィル ・ 避妊薬 ・ 糖尿病治療薬：グリベンクラミド、インスリン ・ 抗マラリア薬：アーテスネート[®] ・ 髄膜炎ワクチン ・ 注射用鉄剤 ・ 抗がん剤：ベバシズマブ ・ 抗けいれん薬：ジアゼパム
<p>先進国</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 解熱鎮痛：タイレノール[®]、ナルコ[®] ・ 性機能改善薬：タダラフィル、シルデナフィル ・ 降圧薬：ノルバスク[®] ・ 抗凝固薬：ヘパリン ・ ホルモン剤：エポエチンアルファ[®]、セロスティム[®]

図6 医薬品様態別事例数

