

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

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 -

分担研究者 谷本 剛 (同志社女子大学 薬学部)

研究協力者 松永歩美 (同志社女子大学 薬学部)

研究要旨

偽造医薬品の流通は国際的にも大きな問題となっている。偽造医薬品の流通防止には種々の方策が検討されているが、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も重要な課題である。本研究では、多くの偽造医薬品が流通している代表的な医薬品であるシルデナフィルクエン酸塩製剤 (SIL 製剤) を例にして、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。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。SIL 製剤の先発品はファイザー社の Viagra であり、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。104 検体の IP は 9 パターン (IP-1 ~ IP-9) に分類された。Viagra 20 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。

A . 研究目的

偽造医薬品が人々の生命に深刻な影響を及ぼす事例は世界各国で報告されており、偽造医薬品の流通は国際的にも大きな問題となっている。偽造医薬品の流通防止には種々の方策が検討されているが、有効な対策が必ずしも確立されているわけではない。流通を防止する前提には、現に流通している医薬品の偽造鑑別が容易に行われることが要件として存在する。そのため、市場で流通している医薬品の偽造や真贋を判別する簡便な方法を確立することも偽造医薬品流通防止のための重要な課題となる。本研究では、多くの偽造医薬品が流通している代表的な医薬品であるシルデナフィルクエン酸塩製剤（SIL 製剤）を例にして、各製剤の不純物プロファイル（IP）の偽造鑑別への適用とその有用性について検討した。

B . 研究方法

1 . 対象医薬品

シルデナフィルクエン酸塩（SIL）を主成分とする ED 治療薬の先発品 Viagra 20 検体と後発品 SIL 製剤 84 検体の総数 104 検体を対象とした。

これら 104 検体のうち、Viagra 20 検体と後発品 22 検体は、平成 23 年度に行った厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）地球規模の模造薬（カウンターフィット薬）蔓延に対する規制と健康影響に関する調査において、インターネットを介して個人輸入代行業者に発注して入手した SIL 製剤である。また、後発品 62 検体は、平成 22-23 年度に行ったカウンターフィットドラッグのグローバル化とその対策に関する研究（JSPS 科研費 22406005）において、カンボジア国内の薬局・薬店で購入した SIL 製剤である。

2 . SIL 製剤の定量

2 . 1 試料溶液の調製

検体 1 錠の重さを精密に量り、粉碎した後、SIL 5mg に対応する量を精密に量り、メタノール約 15ml を加え、約 10 分間超音波処理し、更にメタノールを加えて正確に 20ml とする。この液を孔径 0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とする。

2 . 2 標準溶液の調製

SIL 標準物質約 5mg を精密に量り、メタノール約 15ml を加えて溶かし、更にメタノールを加えて正確に 20ml とする。この液を孔径 0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過し、標準溶液とする。

2 . 3 HPLC 条件

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（検出波長：290nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 150 mm の ODS カラム（Mightysil RP-18 GP，粒径：5 μ m）

カラム温度：40

移動相：20 mol/L ギ酸アンモニウム溶液（pH 3.0）/アセトニトリル混液（4：1）

流速：1.0 mL/min

注入量：50 μ L

3 . SIL 製剤の不純物プロファイル

3 . 1 試料溶液の調製

検体 1 錠の重さを精密に量り、粉碎した後、SIL 20mg に対応する量を精密に量り、メタノール約 15ml を加え、約 10 分間超音波処理し、更にメタノールを加えて正確に 20ml と

する。この液を孔径 0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とする。

3.2 HPLC 条件

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（検出波長：290nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 150 mm の ODS カラム（Mightysil RP-18 GP，粒径：5 μ m）

カラム温度：40

移動相：20 mol/L ギ酸アンモニウム溶液（pH 3.0）/アセトニトリル混液（4：1）

流速：1.0 mL/min

注入量：50 μ L

面積測定範囲：試料注入後、40 分。

C. 研究結果

1. SIL 製剤の定量試験

SIL 製剤の定量結果を表 1 の第 4 カラムに示した。

Viagra 製剤（検体 No. 1~20）では、20 検体中 11 検体が表示量の約 50% の SIL を含有するのみであり、3 検体が 80% 台の含有率を示し、2 検体は 110% 以上を含有していた。規格に適合する含有率を示した検体は No.10~No.13 の 4 検体のみであった。

後発品製剤 84 検体に関しては、ほとんどの検体で概ね含量規格に沿った定量値が得られたが、製品名「KAMAGRA」の 4 検体（No.44, No.46, No.47, No.49）が 50% 以下の、製品名「Vigour」の 1 検体（No.103）が約 60% の低含量を示し、製品名「Caverta」の 1 検体（No.23）が約 170% の含量過多を示した。

2. SIL 製剤の不純物プロファイル

104 検体の不純物プロファイル（IP）をパターン分類すると、図 1 に示すような 9 パターン（IP-1~IP-9）に分類された。図 1 の純正品の IP はファイザー社から供与された Viagra の IP である。104 検体のそれぞれが示す IP パターンを表 1 の “No. of Impurity Profile” 欄の IP-1 から IP-9 のカラムに○印で示した。

20 検体の Viagra の IP は 6 種の IP パターン（IP-1~IP-6）のいずれかを示したが、純正 Viagra の IP と同じ IP を示す検体は No.10~No.13 の 4 検体のみであった。

後発品 84 検体には、IP-1 及び IP-6 の検体はなく、IP-2 は 2 検体、IP-3 は 3 検体、IP-5 は 1 検体、IP-7 は 15 検体、IP-8 は 1 検体、IP-9 は 1 検体であり、大半を占める 61 検体が IP-4 であった。製造販売元会社は不明を除いて 19 社あったが、そのうちの 14 社の検体が IP-4 の原料を使用した製品であった。

3. SIL 製剤の不純物プロファイル、含量及び真正性の相関

表 1 に示した結果に基づいて各検体の含量、IP 及び真正性の関係を検討した。

純正品の IP と同じ IP をもつ 4 種の検体（No.10~No.13）はいずれも表示量の 100~110% の SIL を含有し、表示量の約 50% の SIL しか含有しない 11 検体のうち No.18 の 1 検体を除く 10 検体は IP-2 又は IP-6 を示した。80% 台の含有率を示す 3 検体（No.16, No.17, No.19）の IP は IP-4 であり、含有率 110% 台の 2 検体（No.9, No.14）は IP-5 を示した。これらの結果は No.10~No.13 の 4 検体は真正 Viagra であり、他の 16 検体は偽造 Viagra である可能性を強く示唆するものである。この IP による真正鑑別とは別に 20 検体の真贋をファイザー社で実施したところ、

No.10～No.13の4検体のみが真正品であり、他の16検体はすべて偽造品であるとの結果が得られた(表1:右端カラム)。

後発品84検体のうち、低含量の製品は5検体あるが、そのうちの4検体(No.44, No.46, No.47, No.49)は製品名「KAMAGRA」の製品である。KAMAGRAは12検体(No.44～No.55)あるが、8検体は適正な含有率を示し、そのIPはIP-4であったが、低含量のNo.44とNo.47の2検体はIP-2を示し、No.46とNo.49の2検体はIP-3を示した。低含量の他の1検体は製品名「Vigour」(No.103)であり、そのIPはIP-3であった。後発品の低含量検体のIPは低含量偽造Viagraのそれと共通していた。一方、RANBAXY社の製品名「Caverta」は5検体(No.23～No.27)あり、No.24～No.27の4検体は適正な含量を有し、IPはいずれもIP-4であった。しかし、同じCavertaであってもNo.23の検体は170%超の含量過多を示し、IPも他に例を見ないIP-9を示した。海外の後発品の場合、純正製品の入手は容易でないことから、低含量のKAMAGRAや含量過多のCavertaが偽造品であると即断することはできないが、同一銘柄間でのIPの比較からこれらの検体が偽造品である可能性は強く示唆された。

D. 考察

本研究では、製剤のIPの解析が偽造医薬品の鑑別に有用であることをSIL製剤を例にして検討を行った。

SIL製剤の先発品はファイザー社のViagraであり、webサイト上の個人輸入代行業者からViagraを20検体購入することができた。これらViagraについて定量試験とIPの作成を行った。ViagraのIPは6パターンに分類され、純正ViagraのIPと比較検討したところ、4検体のみが純正Viagraと同一のIPを示し、この4検体は含量も表示量の100

～110%の範囲にあり、品質的に良好なものであった。しかし、他の16検体は純正Viagraとは異なるIPを示し、含量も大半の検体で表示量の約50%であった。この結果は、純正Viagraと同じIPを示した4検体のみが真正品であることを強く示唆するものであった。別に、入手した20種のViagraの真贋鑑別を先発メーカーであるファイザー社で行ったところ、20検体中4検体のみが真正品であり、他の16検体は偽造品であるとの結果が示された。ファイザー社が真正品と認めた4検体は、IPで真正品と推定した4検体と完全に一致していた。ファイザー社で偽造品と断定された16検体のIPはすべて純正ViagraのIPと異なることから、検体のIPを純正品のIPと比較してその一致性を評価することで製品の真贋鑑別が可能になることを証明することができた。

後発品84検体のIPを解析したところ、7パターンに分類され、純正ViagraのIPと一致したものはなかった。このことは、後発品に使用するSIL原薬はファイザー社が使用する原薬とは異なっていることを意味している。しかし、偽造Viagraと後発品のIPは共通するものが多くみられ、このことは偽造Viagraに用いられた原薬と後発品で使用された原薬は共通のものが多く、ファイザー社以外で製造された原薬が後発品製造会社と偽造Viagra製造者の両者に供給されている可能性をあることを示唆するものである。

前記のViagraの項で述べたように、IPで製品の真贋を判定する場合、純正品のIPとの同一性を観る必要がある。この意味において、外国から個人輸入した製品や外国で購入した製品ではその製品の純正品を入手することが容易でないことから、後発品の真贋を当該検体のIPのみで鑑別することは不可能である。そのため、検体NO.103のVigourのように低含量の品質不良品であり、そのIPがIP-3であったという結果だけでは偽造性などの真贋に関する情報は得られない。

しかし、後発品 KAMAGRA や Caverta のように、複数の同一銘柄の検体が存在する場合、含量などの品質面が不良であり、IP が同一銘柄の他の検体と異なるような場合には、この検体は偽造品である可能性が強く推定される。

一般に、偽造医薬品は劣悪な品質の原薬を配合した製品が無許可・無承認の製品として流通していることが多い。IP が異なることは使用している原薬の品質が異なることを意味しており、この特性を利用して偽造医薬品の鑑別が可能であることを本研究で明らかにした。また、本研究から後発品にも偽造医薬品が出現している可能性のあることが示唆された。

不純物プロファイルは医薬品原薬の合成方法や精製法が異なれば混在する不純物の種類や量が異なり、プロファイル自体が異なったものになる。

E . 結 論

1 . 各製品の不純物プロファイルを純正品のそれと比較解析することによって各製品に使用された主薬原料が純正品の主薬原料と同一か否かを識別することが可能となり、各製剤が真正品か偽造品かを鑑定することができた。

2 . 純正品が入手できない場合においても、

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論となる。

3 . 後発医薬品にも偽造医薬品が出現してきている可能性が示唆された。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

特になし。

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）

H . 知的財産権の出願・登録状況

特になし。