

**厚生労働行政推進調査事業費補助金
(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)**

国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究

平成 29 年度 総括研究報告書

研究代表者 木村 和子 (金沢大学医薬保健学総合研究科)

研究要旨

【目的】日本の模造医薬品は、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個人あてに送付されるものと考えられていたが、日本で製造された可能性があるものが正規流通ルートで発見され (H29 年 1 月)、我が国も模造品禍から免れていないことが明らかになった。そこで世界の模造薬対策を引き続き調査するとともに、模造薬による健康被害や、個人輸入薬の保健衛生上の実態を明らかにし、真贋判定法の改善・改良により模造品の迅速な発見、鑑別、遡及調査を可能にし、我が国の模造薬対策の参考に資する。

【方法】(1) 国際的な模造医薬品対策の進展：文献と情報の検索・収集・整理、国際会議への参加(2) 模造薬による健康被害に関する調査：PubMed に検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」を適用して 2017 年 2 月から 2018 年 2 月までに検索した英語論文から、模造薬による健康被害論文を抽出した。(3) 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と非破壊分析の応用：個人輸入代行サイトを介して購入したメトホルミン 500 mg 錠と徐放錠 (500 mg、750 mg 及び 1000 mg) 計 40 サンプルの真正性調査と USP に準拠した品質試験を行うとともに、非破壊分析として携帯型ラマン散乱分析を行った。

【結果及び考察】(1) 国際的な模造医薬品対策の進展：米国は医薬品供給網防衛法 (DSCSA) の施行に向けてコメント要請や公聴会開催、ガイダンス公表を行った。フェンタニル類の偽造薬蔓延により多数の健康被害が発生し、連邦麻薬取締局が取締りと啓蒙を強化した。インターポールのパンゲア作戦で本年も多くの偽造医療製品が押収された。WHO 加盟国メカニズムは WHO 総会で活動継続が認められた。欧州評議会医療品犯罪条約の締約国は 12 か国となった。APEC/LSIF で医薬品供給網保全の教育用教材 (Supply Chain Security Tools for Medical Products) が公開され、モデル研修が実施された。

(2) 模造薬による健康被害に関する調査：模造薬による健康被害が記載された論文は 1 篇あり、フラニルフェンタニルによるオキシコドンの模造薬で、1 名が死亡した。

(3) 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と非破壊分析の応用：いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されず、日本語説明書の添付は 1 サンプルのみで、不適正使用を誘発する恐れがあった。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。3 サンプルが品質試験不適合、6 サンプルは暫定不適合であった。携帯ラマン散乱分析では、類似性の高い製品は偽陰性となる可能性があったが、スクリーニングや製造方法の類似性の推定に有用であると考えられた。

【結論】模造医薬品の蔓延が収まらず、世界的に対策が進む一方で、模造医薬品による健康被害報告が続いた。インターネットによる生活習慣病薬の購入は保健衛生上大きな問題があり、専門家や消費者の認識向上が必要である。模造医薬品の検出、調査に非破壊的な手法は有用と考えられた。

分担研究者

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

平成29年1月に発生したハーボニー偽造品事案は、我が国の偽造医薬品に対する認識を一変させた。それまで偽造医薬品はもっぱらインターネット上の輸入代行者を通じて個人輸入する者が掴まされるものと認識されてきた。しかし、実は高度経済成長期以降も国内で偽造医薬品は散発していた。昭和53年の警察白書(グルタチオン、リポクレイン)や、昭和60年の社会労働委員会(スリムエース、クレスチン、ハイセボン、アスコンプ)、昭和63年の新聞(ホパテ)で我が国の偽造薬の製造、流通が取り上げられていた。我が国が今回のハーボニー事案まで偽造薬と無縁だった訳ではなかった。ハーボニー偽造品事案発生に対して、政府は「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施行規則の一部を改正する省令(平成29年10月5日公布)」など関係省令の改正、「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策」のとりまとめ(平成29年12月28日)、医薬品適正流通基準(GDP)の導入と普及(厚生労働科学研究「GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究(研究代表者 櫻井信豪)」の分担研究「医薬品流通にかかるガイドラインの国際統合性に関する研究(分担研究者 木村 和子)」など矢次早に取り組み、偽造薬の侵入に防衛策を講じ、今後の発生の抑止に努めた。

しかし、世界の偽造薬情勢は決して好転していない。Interpolの主導により毎年行われ

るPANGAEA作戦で、2,000以上の不正サイトが閉鎖されるが、翌年にはそれ以上の不正サイトが出現し閉鎖されている。欧米は法律を改正し偽造薬対策を強化している。

米国に本部を置く民間団体の報告では、偽造、不正転換、盗難の薬物犯罪は毎年増加する一方であり、我が国の発生件数は世界18位(2017)であった。民間団体独自の方法による集計だが、我が国も決して偽造薬などの薬物犯罪を免れていないことを忘れてはならない。

当研究班は個人輸入で人気の高いダイエット薬や勃起不全改善薬など生活改善薬の調査を行ってきたが、個人輸入薬には模造薬、無承認薬、無評価薬、禁止薬、品質不良薬が含まれ、処方箋無確認販売、不適切な説明書、無資格販売など重大な保健衛生問題が個人輸入には随伴していることを明らかにしてきた。東南アジアでは、疾病の治療に不可欠な感染症治療薬や生活習慣病治療薬にも品質不良薬や偽造薬が混在しており、個人輸入では東南アジアから発送されるものもあり、品質不良薬、偽造薬が個人輸入されないか懸念された。オセルタミビル(平成22年)、オメプラゾール(平成25年)に続き、糖尿病治療薬メトホルミンの個人輸入により保健衛生上の問題を明らかにすることとした。

平成29年度は、継続して世界の模造薬対策や健康被害の実態を情報収集するとともに、個人輸入した糖尿病治療薬の保健衛生上の実態を明らかにした。また、非破壊で迅速な模造薬検出法の確立をめざし、携帯ラマン散乱分析の応用可能性を検討した。以て模造薬の侵入抑止や消費者の啓発に役立て、我が国の模造薬対策の強化に資することを目的とした。

B & C. 研究方法及び結果

平成29年度に取り上げたのは次の3テーマであった。なお、本報告書では模造薬、模造医薬品、偽造薬、偽造医薬品という用語は、

特に区別していない。

(1) 国際的な模造医薬品対策の進展 (2) 模造薬による健康被害に関する調査 (3) 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と非破壊分析の応用。

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) 国際的な模造医薬品対策の進展

分担研究者 木村和子

研究協力者 秋本義雄、吉田直子

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

【方法】文献と情報の収集・整理、国際会議への参加。

【結果】

1 . 米国医薬品供給網防衛法 (Drug Supply Chain Security Act, DSCSA 2013) の 2023 年施行に向けて規則等の整備が進められており、2018 年 4 月 30 日まで製品識別等に関するコメント期間が延長され、3 回の公聴会が開催された。また、企業向けのガイダンスに違法製品又は疑わしい製品の定義が示され、主に偽造薬について述べられていた。

国内のフェンタニル類の偽造薬蔓延状況が明らかとなり、偽造薬に対する啓蒙と取り締まりが強化された。

2 . 国際的偽造薬犯罪摘発組織でもあるインターポールのパンゲア作戦 10 (Operation PANGEA X) 及びヒーラ作戦 (Operation Heera) の成果が明らかになった。

3 . WHO 加盟国メカニズム (MSM) では第 70 回 WHO 総会において、活動継続が認められた。第 6 回 MSM では 2018 - 2019 の優先活動リストとして 8 つの課題が挙げられた。

偽造薬に関連する用語の改正があった。

4 . 欧州評議会 (Council of Europe, CoE) 参

加 47 か国中 27 か国が医療品犯罪条約に署名、そのうち批准国は 12 か国になった。

5 . アジア太平洋経済協力 (Asia-Pacific Economic Cooperation, APEC) /Life Sciences Innovation Forum (LSIF) のパイロットプロジェクトでモデル研修が実施された。

APEC による医薬品供給網保全の教育用プログラム (Supply Chain Security Tools for Medical Products) が公開された。

【考察】

米国では 2023 年の医薬品供給網防衛法 (DSCSA) 施行に向けた意見募集や公聴会が実施されている。この法律の規制範囲は EC と同様に医薬品の供給の終着点である処方箋薬包装の識別子まで及ぶ。また、フェンタニル及びその誘導体を含む偽造薬等による健康被害が深刻であり、麻薬取締り局は規制リスト外の誘導体も監視対象とした。今後、強い精神毒性を持つ薬物については医薬品医療機器等法による指定薬物の規制の強化や罰則の見直しが必要となるだろう。

EU 及び米国では処方箋薬にも改ざん防止のための識別子が導入されることから、今後、薬局、医療施設から患者に交付されるまでの偽造薬対策として薬局業務規範 (Good Pharmacy Practice, GPP) なども考慮に入れた包括的指針が必要であろう。

国際的捜査機関であるインターポールのパンゲア作戦 10 の成果はネットを介したこれらの取り引きが極めて多いことを示すものであり、日本においてもネットを介した個人輸入のみならず偽造薬を含む違法医薬品の国内流通と海外からの流入を厳しく監視し、取締り、摘発を継続する必要があることが示された。今作戦の狙いの一つは一般消費者への啓蒙であるとしており、ネットを介した医薬品の個人輸入の危険性についてさらに広範囲かつ積極的な啓蒙が必要であろう。また、ヒーラ作戦で押収されたものには偽造薬製造に関

わるであろう印刷機、包装機器が含まれており、これらの機器機材の不正流通も国際的監視対象とする必要がある。

WHO では偽造薬対策の中核である加盟国メカニズム (Member states mechanism : MSM) の継続が認められ、2018 - 2019 の優先活動リストとして 8 つの課題を挙げており、CoE の医療品犯罪条約批准国が増加しており、国際的な偽造薬取締り体制が構築されつつある。偽造品の排除と医薬品の適正流通の実現には国際的な協力が不可欠である。

APEC が示した医薬品供給網保全の教育用プログラムの内容は、我が国の偽造薬対策や GDPG の教育訓練教材として大いに参考となると考える。

【結論】

世界の偽造薬蔓延は悪化しており、国際機関及び各国で間断なく偽造薬対策が推し進められている。今後も偽造医薬品による犯罪の動向及び国際的な偽造医薬品対策に注目し、我が国の施策に反映させる必要がある。

(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 秋本義雄、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、2017 年 2 月から 2018 年 2 月の間に PubMed に掲載された文献を検索した。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】220 の論文がヒットし、全文が入手

可能であったのは 213 件、英語で書かれた文献は 211 件であった。通読したところ、45 の論文が模造医薬品に関わる内容であり、そのうちレビューまたはそれに類するものが 22 件であった。これらを除く 23 の論文の内容を分類すると分析結果、方法に関する論文が 17 件、蔓延状況調査結果に関する論文が 3 件、医薬品を扱う薬剤師の偽造医薬品に対する意識調査などこれらに分類されない論文が 3 件だった。健康被害についての論文はフラニルフェンタニルによる死亡事例 1 件であった。

【結論】今回の調査では模造薬の健康被害に関する論文は 1 件だった。

(3) メトホルミンの真正性と品質に関する研究と非破壊分析の応用

分担研究者

吉田直子、木村和子

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、東南アジアで流通していた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並びに模造薬調査への非破壊分析法の導入可能性の検討を目的とした。

【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。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 (HPLC) 分析による定性と定量を行った。さらに、非破壊分析として携帯ラマン散乱分析を行った。

【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 500mg 錠、5 サンプルの 500mg 徐放錠と 1 サンプルの 750mg 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。日本語の説明書が添付されていたのは 1 サンプル(2%)のみで、これ以外は外国語か添付文書が無添付だった。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, $p < 0.05$)。真正性調査の結果は、製造販売業者からの回答が得られた 7 サンプル(17.5%)が真正品、33 サンプル(82.5%)が真正性不明であった。USP に準拠した品質試験の結果、3 サンプル(7.5%)が不適合となった。判定にさらなる試験が必要な interim fail が 6 サンプル(15%)あった。携帯ラマン分光分析による偽造判定は同一製造会社の正規品と比較しスペクトルの一致や主成分分析により可能だったが、他社製品でも一致率が高いものがあり、偽陰性も考慮する必要があった。また、個人輸入メトホルミン 500 mg 錠 33 サンプルのラマンスペクトルは大きく 3 つのグループに分かれ、製造工程の類似性により分類できると考えられた。

【考察】本研究の結果、インターネットで流通しているメトホルミン製剤には品質試験に不適合な製品があった。携帯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。今回入手した製品には東南アジア諸国で品質不良が指摘されたメトホルミン製剤と同じ会社の製品は含まれなかったが、日本にも品質不良品がネット経由で輸入されている可能性がある。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、国内未承認規格品を入手してしまうことが明らかとなった。また、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考えられる。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。

D. 考 察

1. 国際的な模造医薬品対策の進展

米国は 2023 年までに流通各段階で電子的履歴管理システムを確立すべく、公聴会開催や、定義・文書のガイダンスを発出した。

EU は 2011/62/EU 偽造医薬品指令の新規制のうち最後の施行となった安全機能の 2019 年実施に向けて各国、各企業が準備中と考えられるが、EU の法令作成業務は一段落したのか大きな動きはなかった。

Interpol が毎年実施する PANGAEA 作戦や大規模な地上作戦にも関わらず、毎回大量の偽造薬が押収され、逮捕者を出し、縮小の兆しはなかった。偽造薬問題は、国際的に犯罪社会に深く根を下ろし、解決困難な問題である。

設立から 5 年経過した WHO 加盟国メカニズム (MSM) が 2017 年第 70 回 WHO 総会で継続が認められた。WHO のリーダーシップは喜ばしいが、相変わらずグローバルな保健衛生の優先課題であるという証でもある。

CoE 医療品犯罪条約の批准国がこの 1 年間で 3 か国増加し 12 か国となった。締約国会議は 10 番目の批准国が署名して 1 年以内に召集されることから 2018 年中に開催され、条約の履行状況がモニターされる。

APEC で偽造品対策を含めて医薬品供給網保全の教育用プログラムが完成し、アジアで核となり推進する組織 (CoE) が APEC ハーモニゼーションセンターにより求められている。APEC の枠組みでも偽造薬対策が進むと期待される。

日本でもハーボニ 偽造品事案を受けて厚生労働省により設置された「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」が偽造品対策をとりまとめた。この履行により再発を許してはならない。

このように、平成 29 年度も偽造医療品の国際的な取締りと規制は強化の一途であった。

2. 模造薬の健康影響

Pubmed 収載雑誌に掲載されたフラニルフェンタニル含有模造薬による健康被害は1件だが、米国ではフェンタニルを含有する模造処方薬が大量に流通し、過量投与、死亡、麻薬依存者が多数発生している。元々深刻な麻薬乱用問題に毒性の強い模造薬が加わり、惨状を呈した。薬物乱用や模造薬の健康への悪影響について関係機関、専門家、消費者への、一段の注意喚起のきっかけとなろう。

3. 汎用糖尿病治療薬の個人輸入について

インターネットで個人輸入できる糖尿病治療薬メトホルミン塩酸塩錠は、品質に疑問があるものや、日本では承認されていない徐放性製剤が処方箋の確認もなく、服用法の指導もなく販売されていた。徐放性に関して暫定不適合品も混じっており、その最終結果は間もなく明らかになるが、いづれにせよ、専門家による服薬指導がないまま徐放性製剤を自己判断で服用することは避けるべきである。一方、価格は医療保険の利用の有無にかかわらず、個人輸入の方がはるかに高価であり、個人輸入を行う利点は全くなかった。

携帯ラマン散乱分析では、非破壊で錠剤の異同識別が可能であったが、スペクトルの一致だけで判定すると偽陰性が生じることを実証した。また、主成分分析で製品のグループ分けができることから、製法の類似性の推定など、製造法の系統分析に役立つ可能性が示唆された。

E. 結論

模造薬の蔓延は、国際的には全く鎮静化しておらず、死亡者も発生している。インターネット輸入代行業経由で我が国未承認の徐放性糖尿病薬が用法の指導もなく輸入されており、不適正使用が懸念される。不要不急な個人輸入を抑止するとともに、模造薬の有害性や不適正使用の健康影響について、消費者、販売者の認識を高めることが重要である。模

造薬や品質不良薬を迅速に検出する方法の開発普及も対策強化に資する。

F. 健康危害情報

該当なし

G. 研究発表

研究成果の刊行・発表に関する一覧表参照