

## 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 (金沢大学医薬保健学総合研究科)  
吉田直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)  
秋本義雄 (金沢大学医薬保健学総合研究科)  
Mohammad Sofiqur Rahman  
(金沢大学医薬保健学総合研究科)

### 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、2018年3月1日から2019年2月28日の間に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】93の論文がヒットし、英語で書かれており全文入手可能なものは257件であった。通読したところ、61の論文が模造医薬品に関わる内容であり、レビューが33件であった。

ヒットした論文の内容(重複を含む)は、模造薬の検出技術が22件、試験結果が8件、社会的影響14件、麻薬関連12件、流通関連が7件、偽造処方箋による医薬品の詐取3件、包装関係2件、これらに分類できない論文が2件(薬剤師の意識調査、世界旅行に必要な医薬品)であった。

レビューではない健康被害についての論文は、合成麻薬を含むザナックス(Xanax)による健康被害事例と偽造ボツリヌス毒素Aによる健康被害事例の2件であった。

【結論】今回の調査では模造薬による健康被害に関する論文は2件だった。

### A. 研究目的

模造薬は開発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医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、発展途上国では医薬品の10%が模造薬と推定され、それにより毎年72,000～169,000人の子供が肺炎により死亡すると推定や64,000～158,000人がマラリアにより死亡すると推定が報告している[1]。このような模造薬の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に「模造医薬品」を意味するさまざまな単語で構成する検索式を適用し、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27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等で調査した。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。

本年度は、H29年度報告後の模造薬とその健康被害に関する論文を調査し、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

検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」で、2018年3月から2019年2月の間にPubMedに掲載された文献を検索した（最終検索日：2019年3月31日）。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、本報告の健康被害結果には含めなかった。

## C. 結果

検索により293の論文がヒットし、英語で書かれた文献は286件であり、印刷中などを除き全文が入手可能な論文は257件であった。

そのうち模造薬に関する61件の内容を確認したところ、論文の内容(重複を含む)は、模造薬の検出技術22件、試験結果8件、社会的影響14件、麻薬関連12件、流通関連7件、偽造処方箋による医薬品の詐取3件、包装関係2件、これらに分類できない論文が2件(薬剤師の意識調査、世界旅行に必要な医薬品)であった。これらの中でレビュー除く模造薬による健康被害が記載された論文は2件あった。

1件はエジプトでボツリヌス毒素Aを含

んだ偽造製剤が Neuroxin®として輸入され、投与された 9 人の患者がボツリヌス中毒を発症し、上肢下肢筋力低下、嚥下障害、呼吸困難など末梢筋力低下が持続した。この偽造薬剤は高濃度の A 型ボツリヌス神経毒素を含有しており、完全な回復には 6-12 週間かかったと報告している [ 2 ] 。

他の 1 件は米国救急救命病院での事例：砕かれた Xanax (ベンゾジアゼピン系の短期間作用型抗不安薬) を偽造品とは気付かず服用した青年男子が一時昏睡状態となったが回復した。分析の結果、合成麻薬である U-47700 が検出されたと報告している [ 3 ] 。

表 1 に模造薬に関する最近の文献とその内容を示す

#### D. 考察

2018 年 2 月から 2019 年 3 月の間に PubMed に掲載された模造薬とその健康被害について記載されている論文を検索・抽出したところ、レビューを除く論文は高濃度の A 型ボツリヌス神経毒素を含む偽造 Neuroxin®及び合成麻薬 U 47700 を含む偽造 Xanax による健康被害の 2 件であった。レビューで偽造医薬品による健康被害に関する記述が多く、世界的な模造医薬品に対する関心が高まっていることを示すものである。一方、個別事例の報告が少なかったのは、特定の模造薬による集団的健康被害の発生がなかった、健康被害の原因が模造薬だとは判定されなかったなど多くの要因が考えられるが、引き続き文献検索による模造薬の健康被害状況を明らかにする必要がある。

今回検出された論文の内、麻薬関連では社会への影響に関する論文が多く、蔓延と

健康被害の実態について 7 件 [ 4-10 ] その規制についての論文が 1 件あった [ 11 ] これらは、米国及び EU において偽造を含む麻薬が深刻な社会問題であることを示している。しかし、具体的に個別の健康被害状況報告がほとんどないのは、被害件数が多いため医学雑誌等へ投稿されないなどの要因が考えられる。

偽造医薬品による健康被害のうち、麻薬を含む偽造ザナックス (XANAX) による健康被害が報告されており [ 3, 11 ] 米国では大きな社会問題となっている。そこで、現在、我が国に個人輸入されるザナックスについて、医薬品輸入代行業者を調査したところ、2019 年 5 月 10 日現在、調査した 21 店舗のウェブサイト中 3 店舗でウェブサイト上にザナックスの記載はあったが 2 店舗では注文サイトがなく、1 店舗では異なる医薬品が表示された。調査時点ではザナックスの個人輸入を代行する業者は確認していない。

一方、模造薬問題とは異なるが、米国や EU において偽造処方箋による麻薬や向精神薬が社会問題となっていることが 3 件報告されており [ 6, 12, 13 ] 健康への影響が懸念されている。

これまでの報告により、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模造薬による健康被害を探すのに最適であることが示されている。

今回の調査でヒットした論文には、健康被害報告だけでなく、検出技術開発、フィールドワークによる試験結果、流通の適正化

など、模造薬防止への関心の深さを示すものであった。その中でも、流通の法的規制に関する論文が7件と多く、トラックアンドトレース確保に向けたブロックチェーンの有用性に関する論文が2件あった[14, 15]。また、医薬品の一次包装を用いた模造医薬品の判別に関する論文が2件あったことから[16, 17]、医薬品流通の適正化を図ることにより模造薬を排除しようとする世界的な動きを示すものであった。

なお、本報告書の目的とは異なるため、ウェブ上で得られるニュースやその他の報告の類は記載しなかった。

偽造薬による死亡を含む深刻な健康被害が世界規模で生じていることを当局や消費者に広く告知し、偽造薬を流通させない、利用しないとの意識の徹底を啓発する必要がある[18]と考える。

参考のため、本年度の報告以前の健康被害報告を表2に、偽造薬の使用目的別健康被害件数を図1に掲載した。

## E. 結論

今回の調査でPubMedから得られた模造薬による健康被害報告は2件であった。

模造薬以外にも有効成分の含量不足等の品質不良による健康被害も多く存在すると考えられ、それらを明らかにすることは今後の課題である。

## F. 健康危険情報

我が国でこれらの健康被害が発生しているという報告はない。

## G. 研究発表

Mohammad Sofiqur Rahman, Naoko Yoshida,

Hirohito Tsuboi, Naoki Tomizu, Jamie Endo, Onishi Miyu, Yoshio Akimoto and Kazuko Kimura, The health consequences of falsified medicines- A study of the published literature, *Tropical Medicine and International Health*, 2018 Dec;23(12):1294-1303, doi:10.1111/tmi.13161

## H. 引用文献

- [1] WHO, 1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/substandard-falsified-products/en/>
- [2] Iatrogenic Botulism Outbreak in Egypt due to a Counterfeit Botulinum Toxin A Preparation - A Descriptive Series of Patient Features and Outcome. Rashid EAMA, El-Mahdy NM, Kharoub HS, Gouda AS, ElNabarawy NA, Mégarbane B. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Nov;123(5):622-627. doi: 10.1111/bcpt.13048. Epub 2018 Jun 21
- [3] A Case of Unintentional Opioid (U-47700) Overdose in a Young Adult After Counterfeit Xanax Use. Chapman BP, Lai JT, Krotulski AJ, Fogarty MF, Griswold MK, Logan BK, Babu KM. *Pediatr Emerg Care*. 2019 Feb 15. doi: 10.1097/PEC.0000000000001775. [Epub ahead of print]
- [4] Commentary. Fentanyl-related death and the underreporting risk. D'Errico S. *J Forensic Leg Med*. 2018 Nov;60:35-37. doi: 10.1016/j.jflm.2018.09.007. Epub 2018 Sep 21.

- [5] Barriers to accurately assessing prescription opioid misuse on surveys. Palamar JJ. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018 Sep 19;1-7. doi: 10.1080/00952990.2018.1521826. [Epub ahead of print]
- [6] Detecting the diverted use of psychoactive drugs by adolescents and young adults: A pilot study. Jouanjus E, Falcou A, Deheul S, Roussin A, Lapeyre-Mestre M. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Nov;27(11):1286-1292. doi: 10.1002/pds.4624. Epub 2018 Sep 25.
- [7] Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak Ł, Zawilska JB. *Forensic Sci Int*. 2018 Aug;289:207-214. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.05.042. Epub 2018 Jun 2. Review.
- [8] Pharmacological characterization of novel synthetic opioids (NSO) found in the recreational drug marketplace. Baumann MH, Majumdar S, Le Rouzic V, Hunkele A, Uprety R, Huang XP, Xu J, Roth BL, Pan YX, Pasternak GW. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt A):101-107. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.016. Epub 2017 Aug 12.
- [9] The Fentanyl Epidemic and Evolution of Fentanyl Analogs in the United States and the European Union. Jannetto PJ, Helander A, Garg U, Janis GC, Goldberger B, Ketha H. *Clin Chem*. 2019 Feb;65(2):242-253. doi: 10.1373/clinchem.2017.281626. Epub 2018 Oct 10. Review.
- [10] Overdose Deaths Involving Fentanyl and Fentanyl Analogs - New York City, 2000-2017. Colon-Berezin C, Nolan ML, Blachman-Forshay J, Paone D. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Jan 18;68(2):37-40. doi: 10.15585/mmwr.mm6802a3.
- [11] Illicit fentanyls in the opioid street market: desired or imposed?. Mars SG, Rosenblum D, Ciccarone D. *Addiction*. 2018 Dec 4. doi: 10.1111/add.14474. [Epub ahead of print]
- [12] Medical prescriptions falsified by the patients: a 12-year national monitoring to assess prescription drug diversion. Jouanjus E, Guernec G, Lapeyre-Mestre M; French Addictovigilance Network. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018 Jun;32(3):306-322. doi: 10.1111/fcp.12356. Epub 2018 Apr 2.
- [13] Sources of Prescription Medication Misuse Among Young Adults in the United States: The Role of Educational Status. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ, Wilens TE, Schepis TS. *J Clin Psychiatry*. 2018 Mar/Apr;79(2). pii: 17m11958. doi: 10.4088/JCP.17m11958.
- [14] Governance on the Drug Supply Chain via Gcoin Blockchain. Tseng JH, Liao YC, Chong B, Liao SW. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 May 23;15(6). pii: E1055. doi: 10.3390/ijerph15061055.
- [15] Blockchain Technology for Detecting Falsified and Substandard Drugs in Distribution: Pharmaceutical Supply Chain Intervention. Sylim P, Liu F, Marcelo A, Fontelo P. *JMIR Res Protoc*. 2018 Sep 13;7(9):e10163. doi:

10.2196/10163.

[16] Packaging analysis of counterfeit medicines. Dégardin K, Guillemain A, Klespe P, Hindelang F, Zurbach R, Roggo Y. *Forensic Sci Int*. 2018 Oct;291:144-157. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.08.023. Epub 2018 Aug 29.

[17] Assessment of primary labeling of medicines manufactured by Nepalese pharmaceutical industries. Poudel RS, Shrestha S, Thapa S, Poudel BK, Chhetri M. *J Pharm Policy Pract*. 2018 Jun 7;11:13. doi: 10.1186/s40545-018-0139-9. eCollection 2018.

[18] Dégardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 87: 167-75