

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

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

平成27年度 研究報告書

研究代表者 木村 和子

平成28（2016）年3月

目 次

I. 総括研究報告

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 木村和子	1
--	---

II. 分担研究報告

1. 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向 木村和子・吉田直子	8
2. 模造薬による健康被害に関する調査 坪井宏仁・木村和子・吉田直子 Mohammad Sofiqur Rahman	26
3. 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 谷本剛・吉田直子・木村和子・杉浦さくら	41
4. 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究 吉田直子・木村和子・Zhu Shu・松下良	82

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	110
-------------------------------	-----

I . 総括研究報告

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)
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

【目的】インターネット上の医薬品販売サイトには国内で許可を受けた正規販売サイトの他に、個人輸入代行サイトが多数存在する。このようなサイトを通じて海外から個人輸入された医薬品には模造薬、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、服薬指導の欠如や誤指導、不適正使用の誘発、無資格販売など重大な保健衛生上の問題が存在する。消費者には医薬品医療機器等法で許可を受けた正規サイトと個人輸入代行のような規制外サイトとの識別は困難である。そこで、平成 26 年度から開始した当研究班では世界の模造薬対策や発生した模造薬による健康被害の実態を紹介する。さらに、個人輸入薬の保健衛生や、模造薬の侵入態様や特徴を明らかにするとともに、真贋判定法を開発して模造品の鑑別や遡及調査を可能にして、消費者の安易なアクセスの防止や啓発に役立てるとともに、我が国の模造薬対策の強化に資する。

【方法】(1) 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向：①文献検索・情報収集 ②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)」を適用してヒットした 2015 年 2 月以降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) 個人輸入レピトラの真正性と品質に関する研究：真正性調査と品質試験を行うとともに、ハンディ NIR による異同識別を試みた。(4) 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品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。

【結果及び考察】(1) 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向：欧州評議会医薬品犯罪条約が 5 か国の批准により発効した。医薬品の履歴管理システムの EU 規則が公布され、WHO 加盟国メカニズムでも各国の履歴管理システムの実施状況が集積され、APEC LSIF の研修プログラムでは履歴管理システムのパイロットプロジェクトが提案された。APEC では模造薬対策支援ツールキットの作成が進んでいた。(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 2 編で、1 編では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に関する 2 事件、もう 1 編では粗悪な漢方薬「Tiger King」による肝障害発生の事件が報告されていた。(3) 個人輸

入レビトラの真正性と品質に関する研究：個人輸入代行サイト（15 サイト）から、28 サンプルを入手した。真正性調査の結果、28 サンプル中、11 サンプル（40%）が真正品、17 サンプル（60%）が模造品だった。適切な成分の含有が確認された 10 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（63%）サンプルはすべて模造品であった。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ていた。NIR 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。（4）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会社は 2 社あり、それぞれのオメプラゾール製品各 3 製品（カプセル）について、分析を行った。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、本来溶出しないはずの酸性条件下でのオメプ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、腸溶性皮膜が十分に機能していないことが示唆された。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】模造医薬品による健康被害報告が後を絶たない中で、国際的には医薬品犯罪条約が発効し、各国では履歴管理システムの導入などが進展して模造医薬品規制の枠組みが整ってきた。

一方、我々が個人輸入したレビトラ錠の 60%が模造医薬品であり、それらが本来のバルデナフィル以外の PDE-5 阻害薬を含有しており、有害作用の発生も懸念された。また、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。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があり、個人輸入医薬品による健康被害を未然に回避するために、警戒を怠らずに、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。

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）

てインターネットにアクセスするハードルが低くなった。しかし、インターネット上の医薬品販売サイトは国内で医薬品医療機器等法で許可されたサイトの他に、許可の対象ではない個人輸入代行サイトが多数存在し、海外から消費者が安易に医薬品を入手する窓口となっている。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保健衛生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。個人輸入薬により日本で健康被害が発生したこともある（横浜 H19、出雲 2011、

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

奈良 H23、kuramoto 2015 など)。しかし、消費者には国内の医薬品販売業者の正規サイトと、問題のある医薬品個人輸入代行サイトとの判別は困難である。模造薬等の日本の発生件数はすでに世界 3 位という民間団体の報告もある(PSI 2015)。世界的に模造薬の規制強化が図られている中で、締め出された模造薬が日本に押し寄せるのを防止する必要がある。

そこで、世界の模造薬対策や健康被害の実態を継続的に情報収集する。また、個人輸入薬の保健衛生上の実態を把握し、模造薬の特徴や侵入態様を明らかにするとともに非破壊での模造薬の真贋判定法の開発を図り、模造薬の検出能力を向上させる。アジアでの流通品との比較からも、個人輸入の危険性を新たな角度から明らかにする。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 27 年度に取り上げたのは次の 4 テーマであった。

- (1) 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向
- (2) 模造薬による健康被害に関する調査
- (3) 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究、並びに
- (4) 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。

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) 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向

分担研究者 木村和子
研究協力者 吉田直子

【目的】欧州や米国をはじめとするグローバルな模造医薬品対策について情報収集し、我

が国の対策の参考に資する。特に模造医薬品対策として世界的に進められている医薬品の履歴管理制度の最新事情に注目する。

【方法】文献、情報収集とともに、2015 APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security に参加した。

【結果】

1. 欧州評議会 (CoE) 医療品犯罪条約が 5 か国の批准により 2016 年 1 月 1 日発効した。締約国会議の開始にはさらに 5 か国の批准が必要である。
2. 偽造医薬品指令 2011/62/EU で導入が決まった処方せん薬個包装の安全機能委任規則が公布され、2019 年までにほとんどの EU 加盟国で端末検証型の履歴管理システムが稼働することになった。
3. WHO 加盟国メカニズムにおいて履歴管理システムが検討され、各国の導入状況が収集・公表された。模造薬対策としてデータマトリックス方式の導入が進んでいた。
4. WHO 監視モニタリングシステムの概要が公開され、すでに 940 件の模造薬報告が集積していた。
5. 「2015 APEC LSIF グローバルな医薬品の完全性と流通網防衛に関する研修プログラム」が 2015 年 8 月にセブで開催され、模造医薬品検出技術やインターネット販売のツールキットの作成、履歴管理パイロットプロジェクトの提案がなされた。

【考察】欧州評議会医薬品犯罪条約が発効するとともに、二次包装レベルのデータマトリックスによる医薬品履歴管理システムが、欧米、アジア、南米などで整備されてきた。これらの規制強化の影響が徐々に現れるものと考えられる。欧米等から締め出された模造医

薬品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、2015年2月から2016年2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】203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73であった。通読したところ、26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2編で、1編では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に関する2事件、もう1編では粗悪な漢方薬「Tiger King」による肝障害発生の事件が報告されていた。

【結論】これらの症例は、治療目的となる有効成分の欠如と偽装された有効成分による健康被害である。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）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

研究協力者 木村和子、Zhu Shu、松下良

【目的】模造 ED 治療薬による健康被害が国内外で報告されている。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（世界未承認規格）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（HPLC）分析による定性と定量を行い、さらに、ハンディ近赤外分光分析（NIR）により、正規品と偽造品の非破壊的な異同識別を試みた。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。

【結果・考察】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。また、模造品は真正品より安価だった。HPLC 分析の結果、試験した 27 サンプル中、適切な成分の含有が確認された 10 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（63%）サンプルはすべて模造品であった。ハンディ NIR による異同識別では、正規品と真正品に差異は認められなかったが、模造品は正規品とは異なるスペクトルを示した。

【結論】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、これらを使用した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関する情報提供や強力な注意喚起と、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。

(4) 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らか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品を対象として、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品のうち、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、本来溶出しないはずの

酸性条件下でのオメプ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プ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。

D. 考 察

1. グローバル規制の方向性

21 世紀に入り、欧米を中心に模造薬規制の整備・強化がすすめられてきた。EU 模造薬指令で導入された複数の施策の中で流通履歴管理は一番最後の委任令公布となり、これをもって模造薬指令の完全施行の目途がついた。

WHO 加盟国メカニズムが流通履歴管理に関する実施状況を調査したことから、模造薬対策や医薬品の流通管理にはデータマトリックス方式による流通各段階での履歴管理が、主流となろうとしている実態が浮かび上がっ

た。今後この方式あるいはそのバリエーション（一次元バーコードや末端管理）による二次包装の履歴管理が多くの国の模造薬対策や医薬品流通管理として進行すると思われる。各国の模造薬取締はこれにより、一段と強化される。医薬品も模造薬も国際流通する物品であることから、国際流通品の履歴管理も求められよう。まだ、導入途上の国や全く手をつけていない国、異なる方式を採用する国などがあり、米国でも 2023 年の導入完成を目指している段階ではあるが、データキャリアによる医薬品の流通履歴管理は模造薬対策の軸になる模様である。その進展は今後も国際動向として掌握しておく必要がある。欧州委員会医薬品犯罪条約の実施状況についても批准国の増加や条約の効果を把握していく必要がある。

2. 健康影響の発生

模造薬による健康影響事例は、間歇的に発生しており、引き続き、Pubmed での調査を続ける必要がある。一方、模造薬の WHO 監視モニタリングシステムが 113 か国が参加して稼働しはじめ、広範な健康影響事例は WHO Medical Product Alert にも反映される。したがって WHO Medical Product Alert についても検索することにより、報文として現れにくい途上国の事例を把握することができる。今後の調査に当たり、考慮すべき出典である。

3. 個人輸入 ED 治療薬

レビトラの個人輸入でも同種の ED 治療薬であるバイアグラ(H23 度)、シアリス(H25 度)と同様に非常に高い割合で模造医薬品が送付されてきた。模造品には異成分が含有され、有害作用を引き起こす可能性があった。いずれの ED 治療薬も中国、香港から発送された計 70 サンプルのうち真正と確認されたのは 1 サンプルだけであり、他は模造(67 サンプル)または不明(2 サンプル)だった。また、レビトラ、シアリスの模造品は真正品よりも価

格が安く、バイアグラも極端に安いものは模造品であった。今後、模造薬の取締りや、消費者への警告を発する参考になろう。携帯 NIR は、異成分を含有する模造品の非破壊スクリーニング法としての可能性が示唆された。

4. 個人輸入品とアジア流通品の異同

アジアで流通しているオメプラゾール製剤の中に腸溶性の付与されていないものがあることから、同じ不良品が個人輸入されていないかを検査した。アジアで流通する不良品と日本での個人輸入品は同じ会社の製品でも製剤としては異なっており、個人輸入品で品質不良品はなかった。しかし、アジア流通の不良品が紛れ込まない保証はない。また、アジアの国々で腸溶性が付与されていない甚だしい不良品が流通していることは、保健衛生上はもとより、人道上でも大きな問題である。

E. 結論

欧州委員会医薬品犯罪条約の発効や流通履歴管理システムの導入により、欧米その他の地域で模造薬対策強化が現実のものとなった。一方、日本には異成分含有の模造薬が個人輸入されており、製剤特性を偽った製品も入る可能性がある。日本が模造薬のターゲットにならないよう、十分な対策・警戒が必要である。

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

1. 論文発表

- 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 11

- 2) 吉田直子, 身近に迫る模造医薬品, Nikkei Drug Information 2015.04, 029-032.

2. 講演・講義

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 木村和子, ボーダレスメディシンーIT化の落とし子ー, 日本製薬団体連合会 PM セミナー, 2015年9月4日, 東京
- 4) 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】

- 5) 吉田直子, OTC 医薬品の安全性ー忍び寄る偽造医薬品の脅威ー, 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
- 6) 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
- 7) 木村和子, 世界の模造医薬品と日本ー日本は無縁かー第 32 回びわ湖国際医療フォーラム, 2016年1月23日

3. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

II. 分担研究報告

1. 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向
(木村和子・吉田直子)
2. 模造薬による健康被害に関する調査
(坪井宏仁・木村和子・吉田直子・Mohammad Sofiqur Rahman)
3. 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
(谷本剛・吉田直子・木村和子・杉浦さくら)
4. 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究
(吉田直子・木村和子・Zhu Shu・松下良)

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

医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向

分担研究者 木村 和子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

研究協力者 吉田 直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

研究要旨

【目的】欧州や米国をはじめとするグローバルな模造医薬品対策について紹介し、我が国の対策の参考に資する。本年は特に模造医薬品対策として世界的に進められている医薬品の履歴管理制度の動向をハイライトした。

【方法】文献収集、情報収集に加えて、2015 APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security に参加した。

【結果】

1. 欧州評議会 (CoE) 医療品犯罪条約が 5 か国の批准により 2016 年 1 月 1 日に発効した。締約国会議の創始にはさらに 5 か国の批准が必要である。
2. 模造医薬品指令 2011/62/EU で導入が決ま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こととなった。
3. WHO 加盟国メカニズムにおいて履歴管理システムが検討され、各国の導入状況が収集・公表された。回答国の模造薬対策として二次包装レベルでデータマトリックスによる流通全段階管理方式の導入が進行していた。
4. WHO で模造造医薬品報告を収集する WHO 監視モニタリングシステムの概要が公開された。すでに 113 か国が研修を受講し 940 件の模造薬報告が集積していた。
5. 「2015 APEC LSIF グローバルな医薬品の完全性と流通網防衛に関する研修プログラム」が 2015 年 8 月にセブで開催され、模造医薬品検出技術やインターネット販売のツールキットの作成、履歴管理パイロットプロジェクトの提案がなされた。

【考察】模造薬対策強化のため欧米で条約や新法の作成が進行したが、2023 年に施行される米国医薬品流通網防衛法を除き、施行が現実のものとなった。二次包装レベルの医薬品履歴管理システムは、欧米だけでなく、アジア、南米などでも整備が進んでいた。各国の規制強化の影響が追々現れるものと考えられる。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。

A. 研究目的

2010-2013年に欧州と米国で模造医薬品を対象とした条約や法律が次々と成立し、模造医薬品の発生や、正規流通網への侵入を阻止する規制が強化された。その完全施行に向けて準備が進行または完了しつつあった。模造医薬品をターゲットにした初めての国際条約や法律の施行（準備）状況、特に、本年度最も動きが大きかった医薬品の履歴管理制度を中心に紹介し、以て我が国の模造医薬品対策の参考に資する。

B. 研究方法

B-1. 情報、文献の収集

主にインターネットにより情報や文献を収集、整理し、私訳した。

B-2. 国際会議への参加

2015 APEC LSIF グローバルな医薬品完全性と供給網防衛に関する研修プログラム (2015 APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security) : 2015年8月24-26日 (フィリピン セブ市)

C. 結果

C-1. 欧州評議会 (CoE) 医療品犯罪条約の発効¹⁾

2011年10月28日に署名のため開放されたCoE医療品犯罪条約が、2015年9月までにCoE加盟国4か国(ハンガリー、モルドバ、スペイン、ウクライナ)と非加盟国(ギニア)1か国が批准書を寄託し、2016年1月1日からすべての批准国に対して発効した。

この条約の履行状況は締約国会議でモニターされる(第25条)。締約国会議は10番目の批准国が署名して1年以内にCoE事務局長により召集される(第23条)。したがって、条約の履行状況がモニターされるためにはさらなる批准国の増加が必要である。

2016年3月現在、CoE47加盟国のうち12か国が署名を済ませ、非加盟国も2か国が署名しているので、次なる批准国の出現を期待する。日本は米国などとともにCoEオブザーバ国である。

C-2. 処方せん薬個包装の安全機能^{2) 3)}

模造医薬品指令2011/62/EUにより導入された主な規制は1) 個包装に安全機能(Safety feature。以下SFと記す)を付与 2) 有効成分の品質確保 3) オンライン薬局 である。

2) 3) はすでに規則が公布・施行されている(木村 厚生労働科学研究費補助金平成26年度研究報告書)。最後に残った1) は2015年10月2日委任令(EU)2016/161「ヒト用医薬品包装に装着する安全機能規則詳細」として採択され、2016年2月9日に官報で公布された。すべての加盟国に2019年2月9日から適用された(EU, 2016/161)。ただし、ベルギー、ギリシア、イタリアは施行を2022年まで延期することができる。期限前にSFを装着せずに上市されたものは有効期限まではそのまま流通させることができる。

C-2-1. 安全機能委任令

安全機能(SF)は固有識別子(Unique Identifier、UI)と開封・改ざん検証装置(Anti-tampering Device、ATD)からなる。医薬品の真正性を保証し、改ざん防止を図る新しい規制である。委任令(EU)2016/161(以下、安全機能令と称す)は、次の7点を含む(第1条)。

- (a) UI の技術的特性
- (b) SF の検証
- (c) UI 情報を蓄えるレポジトリ
- (d) SF を付さない処方箋薬・分類名リスト
- (e) SF を付す非処方箋薬・分類名リスト
- (f) 偽造の危険のある非処方箋薬と偽造の危険がない処方箋薬の各国当局から欧州委員会への通告手続き
- (g) (f) でなされた通告の迅速評価と決定手続き

安全機能令は ATD の技術的オプションを示しておらず、どのようなデバイスを使用するかは、製造者の選択に任される。

C-2-2 UI の技術的要件

UI は次の 5 点を含む

- ・ 製品コード：ISO15459 による 50 字未満、国際的に唯一、ISO 認証機関によって発行されるもの
- ・ シリアル番号：ランダム化された 20 文字以下
- ・ 国の還付番号または ID 番号（任意）
- ・ 有効期限
- ・ バッチ番号

UI も ISO15418 及び ISO15434 に準拠する。

UI の仕様は次の通り

- UI は二次元バーコード（データマトリックス ECC200）に搭載される
- 最低限の印刷品質を有する
- 判読可能なフォーマット

図 1. 2 次元バーコードの例 ³⁾

C-2-3. 複数バーコードの貼付について

- 医薬品の真正性と同定用には 2 次元バーコードのみ使用可能
- 真正性と同定以外の用途に QR コードの使用可
- 複数加盟国の UI または還付番号を単一の UI に搭載しても良い

C-2-4. 安全機能の検証

1. 検証システム

この追跡システムは流通の最初と最後で検証するものであり、流通途中の各段階で検証するものではない。

システム的一端は製造業者であり、UI を包装に印刷し、安全なレポジトリに蓄積する。

もう一端は薬局/病院であり、真正性を確認し、ATD の完全性をチェックする。

中間地点の卸は次の場合リスクに基づいて SF を検証する：

- ・ 製品が、製造・販売承認取得者またはその代理人から直接供給されない場合
- ・ 製品が他の卸や薬局から返品された場合

図 2. 末端検証+リスクベース検証システム ³⁾

2. UI の解除

一般則として、UI は医薬品が消費者に提供された段階で解除される。例外は

- ・ 病院は医薬品を物理的に所持した段階で、何時でも解除できる。
- ・ 包装品の一部が供給される場合は、包装が最初に開封される段階で、UI は検証され、解除されるべきである。

3. 末端検証システムの除外

- ・ 消費者への医薬品供給者でも加盟国は次の者の検証/解義務を免除することができる。獣医師、歯科医師、眼鏡技師、パラメディック
- ・ この場合、供給元の卸が検証/解除を行っていないなければならない
- ・ 薬局及び医療機関は除外されない

4. 偽造被疑薬

医薬品包装に不正開封・改ざんされた形跡や、真正ではないと疑われる場合

- ・ 製造者は当該品を販売、流通してはならない
- ・ 卸は当該品を流通、供給、輸出してはならない
- ・ 薬局、病院その他国民に医薬品を供給する権限が与えられている者は当該品を消費者に供給してはならない。
- ・ 偽造や不正開封・改ざんを疑った者は速やかに当局に通報すること

5. レポジトリーシステム

(1) レポジトリーシステム

レポジトリーシステムは正規の UI の貯蔵庫であり、供給網のどこからでも検証/解除を行うことができる。当局の監視のもとに関係者によって設立される。情報・データ中央ルーター（ハブ）と国または超国家的レポジトリーから成る。それぞれの役割は次の通り。

ハブ：国境を超える場合にはルートを検索/情報及び並行輸入では新旧バッチ番号の結合

(超) 国家レポジトリー：シリアル番号や UI 状態など重要データの蓄積及び薬局/医療機関及びほとんどの卸の検索場所となる。

データのアップロードはハブ及び（超）国家レポジトリーの両者で行える。EU 内に存在する。

図 3. レポジトリーシステム³⁾

(2) 特徴

レポジトリーシステムの機能は次の通りである：

- ・ 真正性の検証と UI の廃止
- ・ 偽造発生の可能性の検出
- ・ レポジトリー間の相互操作
- ・ 商業データ、秘匿データ、個人データの保護
- ・ 即時の反応：300ms
- ・ すべての UI 操作を記録する（監査証跡）

加盟国はレポジトリーシステムを監視し、委任令を施行する。」 8/4

(3) アクセス

レポジトリーシステムの検索が行えるのは、身元、任務、正規性が検証されたユーザーである。

加盟国当局は次の目的でレポジトリーシステムと蓄積情報にアクセスできる。

- ・ レポジトリー機能の監視と偽造発生の可能性の調査
- ・ 償還
- ・ 医薬品の安全性監視または薬剤疫学

(4) 監視

当局は領土内に存在するレポジトリーの機能を監督、監視する。

当局は領土内で使用されるレポジトリーの管理に貢献し管理委員会に参加する

監視活動の報告は他の加盟国当局、欧州医薬品庁（European Medicines Agency:以下 EMA）及び欧州委員会（European Commission：EC）で共有される。

(5) SF の貼付/不貼付の例外リスト

規則では処方せん薬には SF を貼付義務があり、非処方箋薬には SF 貼付義務はない。

しかし、偽造リスクや偽造由来リスクの評価により例外が設けられている。

処方箋薬で SF が免除されるのは：ホメオパシー薬、放射性医薬品、ATMP（advanced therapy medicinal products；最先端治療薬、例えば遺伝子治療薬、細胞治療薬、組織工学治療薬など）、医療用ガス、非経口栄養剤、造影剤、アレルギーテストと抗原。

非処方箋薬で SF 貼付義務があるのは 模造薬造医薬品発生報告のあるオメプラゾールである。（委任令 2016/161 ANNEXI 及び ANNEXII 参照）

C-3. 世界保健機関（WHO）の活動

C-3-1. 各国の履歴管理システム

2012年第65回WHO総会決議「WHA65.19 模造医薬品」⁴⁾により不良医療品/偽造医療品（SSFFC）の抑止、規制のため貿易や知的財産権問題を排し、保健衛生上の観点から加盟国政府と事務局間で設立された加盟国間メカニズム（Member State Mechanism、以下MSM）の第4回会合が49か国1地域の政府が参加して2015年11月19-20日にジュネーブで開催され、第69回WHO総会にその活動成果が報告された⁵⁾。7項目に分かれた活動の中から、ここでは欧米で強化されている模造医薬品追跡能力について各国の状況を収集した「販売単位（2次包装）の履歴管理」を紹介する（表）。これはMSMで設置された活動C作業部会（議長国アルゼンチン）で検討されており、あくまでも現時点での経験を収集したものであり、今後変更もあるとされている。また、詳細はMedNet platformに掲載されている。

（解説）トレーサビリティとトラック&トレース

「履歴管理（トレーサビリティ）」は消費財の生産起原と流通過程を同定できることを指す。「トラック（track）&トレース（trace）」もトレーサビリティを表すときに用いられるが、製品が流通経路のどこにあるかをいつでも辿ることができる能力（Track）が含まれている⁵⁾。

医薬品製造業者は製造工程内では原材料から最終製品まで、各段階を把握できる「トレーサビリティ」をすでに何年も実施してきた。典型はバッチ・ロット番号で実施されている。これはリコールやSSFFCの警告に対応するには良いが、バッチ内の個々の単位を識別できない。また、三次包装レベルのトレースシステムでは、クラスター毎の識別はデータキャリアーを読むことにより可能だが、個々の

構成単位は識別できない。消費者に販売される二次包装単位での個別シリアルナンバーは販売単位での流通経路の再構築を可能とする。病院で施用される単位用量の一次包装が最もメリットが大きいが、実施は複雑で、産業レベルで費用もかかり、医療施設でシリアルナンバーを把握するためには人も設備も要する。そこで、ここでは、2次包装レベルの利用可能あるいは施行段階にあるものにフォーカスを当てた。

C-3-2. WHO 監視モニタリングシステム⁶⁾ （WHO Surveillance and Monitoring System）

WHO 監視モニタリングシステムの概要が2015年12月に公開された。このシステムは2013年7月に西アフリカで開始され、113か国300名以上の行政官が訓練を受け、2016年3月までにSSFFC 940件が報告されている。（日本は、米国、ヨーロッパ諸国等とともに未参加である）

目的

システムの目的は

- ・ SSFFC 医薬品の報告の改良
- ・ SSFFC の標的、程度、有害性をより正確に評価すること
- ・ 即座に協力、技術支援を提供すること
- ・ 医薬品迅速警告の発出
- ・ 加盟国がエビダンスに基づいて政策立案、投資が行えるよう有効エビダンスの詳細データを収集・解析
- ・ SSFFC 医療品の抑止、検出、対応する地域・国の規制能力の強化である。

このシステムは訓練を受けた薬事当局のフォーカルポイントが用いるもので、SSFFC 医薬品報告は電子的迅速警告様式により WHO に提出される。英語、フランス語、スペイン語、ポルトガル語が利用できる。

システム仕様

被疑 SSFFC 医療品を報告する加盟国もあれば、確定 SSFFC 医療品を報告する加盟国もある。WHO は報告を受け取ると自動的に安全に保たれたデータベースに搭載し、既報告と比較し一致点を同定し、詳細を加盟国に報告する。WHO は 72 時間以内に報告元フォーカルポイントとコンタクトしさらなる詳細を求め、要請があれば、技術支援を行う。

緊急

受領した報告が患者に有害作用の恐れがある場合は、WHO は 24 時間以内に報告元にコンタクトする。有害作用の恐れがなければ、WHO は 72 時間以内にコンタクトする。

深刻な事件の進行にたいして、WHO は可能な限り加盟国に技術支援を提供する。その内容は問題の原因究明調査とともに専門研究施設による協力も含む。

保健衛生上の脅威や広範な地域に影響がある場合は、報告元と協議し、医薬品警告 (Medical Product Alert) を発することも考慮する。

データ解析

WHO のデータ解析はフォーカルポイントと共に最大限の情報を収集し、確認する。解析者は最も危険で、供給網を脅かし、対応力や健康システムの弱点を突く医療品を同定する。

解析者は、合理的疑問の余地なく決定できる十分な情報がある場合は 品質不良品、偽造品、真正品、無登録薬、盗難/横流れ品に分類する。

地域ごとの報告数は図 4 の通りである。

図 4. 地域毎現報告レベル⁶⁾

薬効分類ごとの報告数は図 5 の通りである。

図 5. 薬効分類による医薬品の報告数⁶⁾

C-4. 2015 APEC LSIF グローバルな医薬品完全性と供給網防衛に関する研修プログラム (トラック 1)

これは、表記会合の一部に参加した記録である。

C-4-1. 研修プログラムのアウトライン

開催日 2015 年 8 月 24-28 日 (5 日間)

参加日 2015 年 8 月 24-26 日 (3 日間)

開催場所 フィリッピン国セブ市 Cebu Waterfront ホテル

コース トラック 1 及びトラック 2
トラック 1 及びトラック 2 が平行して進められた。各トラックのテーマは次の通り。

トラック 1 : 模造医薬品検出技術 (2 日間) + インターネット販売 (2 日間) + 優良輸出入規範 (Good Import and Export Practice、以下 GIEP と記す (1 日))⁷⁾。分担研究者はトラック 1 の 1-3 日目に参加した。

トラック 2 : GMP (2 日間) + GIEP (1 日) + ドラック & トレース (2 日間)⁸⁾。実際には GIEP はトラック 1 及びトラック 2 の共同開催となった。

参加者 : トラック 1 の参加者は、主に政府関係者であったが、企業や NGO から講演者等が参加していた。トラック 2 には WHO/WPRO の担当者も参加していた。学術関係者はわずかと思われた。事務局によると約 150 名の参加であった (未確認情報)。

C-4-2. 研修プログラムの沿革

このプログラムは APEC LSIF (アジア太平洋経済協力 生命科学革新フォーラム Asia-Pacific Economic Cooperation, Life Sciences Innovation Forum) の研修プログラムとして開催されている。起源は 2012 年 USFDA (米国食品医薬品局) が RHSC (規制調和運営委員会 regulatory harmonization steering committee) に対して、医薬品の完全性と供給網防衛に関し、具体的成果を挙げべく複数年度にまたがるプロジェクトを提

案し、2013年から5年間のプログラム実施が承認されたものである。

5つのプログラムが今回平行して進められ、残る「小売薬局の技術的側面」は2016年2月のリマ会合で取り上げられる。リマでは薬局以外のプログラムも進める。今回議題となるインターネットについては、2016年夏の会合で改めて取り上げる予定である。

なお研修プログラムで提案される「ツールキット」とは各国・グループの取組方の参考や情報源に資するもので、強制的なものではない。

それぞれの研修は冒頭に到達目標が説明され、講演/パネルディスカッション、インタラクティブセッション(グループ討議)、全体討議、(講演)、まとめという順番で進行した。

C-4-3. 研修プログラムの内容

1. 模造医薬品検出技術

(1) 検出技術

米国食品医薬品局 (USFDA)、中国食品薬品検定研究所 (NIFDC)、シンガポール健康科学庁 (HAS)、米国薬局方 (USP) により講演が行われた。共通する見解としては、「一つの方法で十分というものはなく、状況に応じ組み合わせ使用することが必要である。多くのサンプルの処理には適切なスクリーニング試験が重要である」ということであった。スクリーニング法として非破壊で実施できる携帯ラマン分光法 (TRUSCAN) と携帯近赤外分光法 (NIR) への言及が主流だった。USFDAはCDX (in-house screening 法)、インドネシアやペルー、チリでは薄層クロマトグラム (TLC) や定色法を実施していた。注目された発言は以下の通り。

企業講演者：容器包装の偽造防止技術が多く開発されている。剤も含めた各パーツの偽造防止技術が必要。

中国食品薬品検定研究所 (NIFDC)：高速液体クロマトグラフィー (HPLC) や NIR を移動実験室 (mobile lab 車) に積んで国中を走り回っており、現在40台ある。近い将来に SSFFC、NIR スペクトル、包装、参考文献標準操作法 (SOP)、試薬、試験記録、車のデータなどすべてをデータベース化し、国中からモバイルでアクセスできるようにする構想を進めている。

(2) 検出法ツールキット⁹⁾

1) 提案内容について

ツールキットは今回のワークショップやその後提出される意見により、順次改善されるガイダンスである。2015年8月時点のものでは次のような提案が計17個含まれていた。

提案1) 模造医薬品の発見に検出技術だけが特効薬ではない。検出技術は全体の調査の一部であり、法施行当局や税関、警察、局方、販売者、企業との協力関係の中で使用されなければならない。

提案2) 偽造医療品に対して外観検査だけでは不十分である。万能法があるわけではなく、科学的手段を組み合わせ用いる必要がある。顕微鏡、分光法、クロマトグラフィー及び質量分析など学際的アプローチが必要である。

提案3) 個々の検出法の効用もアプローチによって異なる。使用者の必要性、機器に精通した人材の量と質、資金力、購買力などによる。

提案4) ~提案16) 略

提案17) 偽造医療品検出技術は今後も開拓され、付加されるべきである。

2) ツールキットの今後の取扱

各グループから多くの意見が出された。ファシリテータあてに検出技術ツールキットに対する意見を引き続き提供するよう要請され

た。中国 NIFDC Shaohong Jin 氏から、発せられた提案は実施することが重要であると強調された。

2. インターネット販売

(1) 各国実態

カナダ保健省 (Health Canada), ASOP (米国に拠点を置く NGO、Alliance for Safe on Line Pharmacies)、シンガポール健康科学庁 (HAS)、USFDA、ナイジェリア食品医薬品行政・規制庁 (National Agency for Food and Drug Administration and Control)、及びフィリピン食品医薬品庁 (FDA) が講演を行った。いずれの発表者からも医薬品の IT 販売で問題を抱え、取り組みを強化していることが述べられた。

(2) インターネット薬対策サーベイ (報告)¹⁰⁾

2014 年 5 月のソウル会合で実施が決まったサーベイの結果報告がなされた。カナダ、チリ、インドネシア、日本、パプアニューギニア、ペルー、フィリピン、シンガポール、タイ、米国が回答した。21 加盟国中 10 ケ国である。回答した国すべてがインターネット販売は健康危害を生ずると考えていた。最も購買が多いのは非処方箋薬で、筋肉増強剤、栄養補助剤、勃起不全薬、やせ薬などであったが、抗がん剤、抗うつ薬、降圧薬、感染症治療薬、抗炎症剤、肥満治療薬の購買報告も 1 件あった。報告書は全 53p あり APEC のサイトに掲載される。

(3) 非合法インターネット医薬品販売ツールキットについて¹¹⁾

医薬品のインターネット販売に対するツールキットに含まれる提案には次のようなものが含まれている。

提案 1) 消費者の認識を高めること、その中には不正オンライン販売者の脅威や安全な

医薬品の購入法を消費者や医療関係者をターゲットに啓発も含めること。

提案 2) オンラインで提供される違法品から消費者を守るため、法令、政策を強化すること

提案 3) 安全で正規に運営されているオンライン薬局と不正オンライン薬局や不正販売者とを識別すること

提案 4) ネット販売会社のモデル自主協約の作成

提案 5) インターポールのパンゲア作戦や WHO 締約国メカニズムへのフル参加

提案 6) 国家単一連絡点 (SPOC : Single Point of Contact) を活用し、規制庁、税関、取締当局の効果的共同を確立すること

提案 7) 政策決定者が積極的に参加し、SSFCC の製造、流通防止にリーダーシップを発揮すること

提案 8) 公的組織 私的組織、政府、インターネット販売会社、消費者、医療者などすべての関係者が参加し、解決策を創造、履行すること

(4) グループ討議

3 グループに分かれて議論した。参加したグループ C で、各国の医薬品インターネット販売規制状況は次の通りだった。

- i. 禁止：フィリピン、ラオス、タイ、インドネシア
- ii. OTC のみ販売可：日本、マレーシア
- iii. 処方箋薬も販売可。香港（現状ではない）、米国

参加国のネット販売の現状は米国とは随分異なることに留意すべきである。

(5) インターネットの模造医薬品防止対策に関する講演

- ・ NABP Melissa :「.pharmacy」のお披露目があり、複製されることもなく良い方法であること、要件を満たせばこの使用が許可されること、NABP は APEC の活動を支持している。
- ・ 電話講演 (伊) Di George が 2014 年 6 月に公表された EU ロゴについて説明し、加盟国のネット販売の範囲について情報提供された。それによると次の通りだった。

処方箋薬販売可：EU ではスウェーデン、デンマーク、独、フィンランド、英の 5 か国

東欧諸国は一般用のみ販売可 (FMD 通り)
これ以外の国はその間で躊躇している。

加盟国間で販売できる範囲が異なっている場合、インターネットで販売可能な薬の範囲をどうすれば良いのかが課題である。

(6) 今後の活動

翌日さらにグループ討議が続き、ツールキット修正の方向性を見出し、加盟国に送付する。

この会合でインターネットが議題になるのは 2016 年 8 月以降の模様である。

3. 医薬品連番・検証パイロットプロジェクトの提案¹²⁾

トラック 2 において、医薬品連番・検証パイロットプロジェクトが提案され、研修プログラム参加者にメールで案内された。製薬企業や流通企業、薬局などの参加が求められている。参加費用は不要である。

C-4-4 次回会合

2016 年 2 月 20-24 日にペルー国リマで開催される。本プログラムのロードマップ、進め方など全体像の紹介のほか、個別テーマとしては GMP、トラック & トレース、GDP、SSFFC サーベイランスとモニタリング、単一

コンタクトポイントの設立 (SPOC)、優良輸出入規範 (GIEP)、臨床及び小売薬局、検出技術について、講演が予定されていた (APEC /AHC, 2016APEC LOSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security)。

D. 考察

1. CoE 医薬品犯罪条約の発効

模造医薬品、模造医療機器 (以下「模造医薬品等」と記す) に関する初めての国際条約の医薬品犯罪条約が発効し、グローバルな偽造医療品の発生や流通に抑止効果を発揮することが期待される。ただし、履行状況の把握や加盟国間での情報や体験の共有などの運用は締約国会議の役割である。締約国会議には締約国数が 10 か国必要であり、さらなる締約国の増加が切望される。

2. 医薬品履歴管理システム

EU 模造医薬品指令 2011/62/EU の新たな規制の中で委任令公布まで最も時間を要した安全機能の仕様がついに公表された。2019 年までにほとんどの EU 加盟国で処方箋薬の交付時点でデータマトリックスによる真正性確認が可能になる。

米国でも、2023 年までに流通各段階での追跡システムが導入されることが医薬品流通網防衛法 (DSCSA) で決まっております¹⁰⁾、APEC でも追跡システムのパイロット導入に参加する企業を募っている¹¹⁾。

2015 年の MSM 会合により各国の医薬品履歴管理システム情報を収集し提供したことから、欧米以外の南米やアジアでも模造医薬品対策として医薬品履歴管理システムが導入されていることが明らかとなった。すなわち医薬品履歴管理システムが国レベルの模造医薬品対策としては国際的に広まっていることが明らかとなった。また、EU 以外の諸国は

流通の各段階まで辿ることを目標としていることも明らかとなった。ただし、その方式や対象医薬品の範囲は必ずしも、統一されたものではない。

このように政府レベルの偽造薬対策がグローバルにデータキャリアに集約しつつあることは、我が国が模造医薬品対策を考えるうえで参考となろう。

3. APEC LSIF グローバルな医薬品の完全性と供給網防衛に関する研修プログラム

この研修プログラムの性格は各国の SSFEC への対応力強化を目指しているもので、参加も発言も自由であり、政府の公式見解を求められるものではない。成果物のツールキットも強制力はなく、各国政府の対策強化に役立つ任意のツールを提供するものである。

しかし、参加者の大半は政府関係者であり、ツールキットも政府での使用の視点から作成されている。カンボジアなど APEC 加盟国以外の東南アジア政府も招待されていた。分担研究者が参加した検出技術、インターネット販売セッションでは、現下の情報が共有され、カウンターパートとの情報交換、情報収集の良い機会となっていた。模造医薬品を取り巻く国際情勢が急激に動いている最中であり、我が国のプレゼンスを高めることもでき、官民から積極的に参加しても良い機会の一つと考える。

E. 結論

二次包装レベルのデータマトリックスによる履歴管理システムが、欧米はもとより、アジア、南米などで整備されてきており、欧米での施行は 2020 年前後である。また、欧州評議会医薬品犯罪条約も発効し、これらの規制強化の影響が徐々に現れるものと考えられる。欧米等から締め出された模造医薬品がこ

の枠組みの外にある日本を含む国々に拡散しないよう、警戒が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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 11
- 2) 吉田直子, 身近に迫る模造医薬品, Nikkei Drug Information 2015.04, 029-032.

2. 講演・講義

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 木村和子, ボーダレスメディシナー I T 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

- 4) 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】
- 5) 木村和子, 世界の模造医薬品と日本ー日本は無縁かー第32回びわ湖国際医療フォーラム, 2016年1月23日

H. 引用文献

- 1) Council of Europe, Chart of signatures and ratifications of Treaty 211, Status as of 15/01/2016, <http://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/211/signatures>, accessed 01/03/2016
- 2) Official Journal of the European Union, L 32/1, 9.2.2016, Commission Delegated Regulation (EU) 2016/161 of 2 October 2015, supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products for human use
- 3) Patrizia Tosetti, DG SANTE, European Commission, Medicines verification in Europe: What to expect in 2019, Stakeholders' workshop, 26 February 2016
- 4) SIXTY – FIFTH WORLD HEALTH ASSEMBLY, RESOLUTIONS AND DECISIONS, WHA 65.19 Substandard / spurious / falsely – labelled / counterfeit medical products, WHA65 / 2012 / REC / 1, WHO
- 5) SIXTY-NINTH WORLD HEALTH ASSEMBLY, Provisional agenda item 16.3, Substandard / spurious / falsely – labelled / falsified / counterfeit medical products, A69 / 41, 4 March 2016
- 6) WHO, WHO Surveillance and Monitoring System, Essential medicines and health products, <http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/surveillance/en/>, accessed 03/03/2016
- 7) APEC LSIF AHC, 2015 APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security, Track I :Detection Technologies, Internet Sales, Good Import and Export Practices, 24-28 August 2015, Cebu, the Philippines
- 8) APEC LSIF, AHC, APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security, Good Manufacturing Practices, Good Import and Export Practices, Track and Trace, August 24-28, 2015, Cebu, the Philippines
- 9) APEC LSIF RHSC, DRUG DETECTION TECHNOLOGY TOOL KIT, Draft 4-29-15
- 10) Kim Dayman-Rutkus, Summary of APEC Survey Results on Internet Sales of Medicinal Products, 2015 APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security, August 26, 2015, Cebu, the Philippines
- 11) APEC LSIF, Asia Pacific Economic Cooperation Toolkit to Combat Illegal Internet Medicinal Product Sales, DRAFT v5 (20-06-2015)

12) Mark Paxton, Pharmaceutical
Serialization and Verification Pilot
Proposal, APEC LSIF Training
Program, Cebu, Philippines,
Mark.Paxton@fda.hhs.gov.

図 1. 2次元バーコードの例 3)



Illustrative example – not binding

図 2. 末端検証+リスクベース検証システム 3)

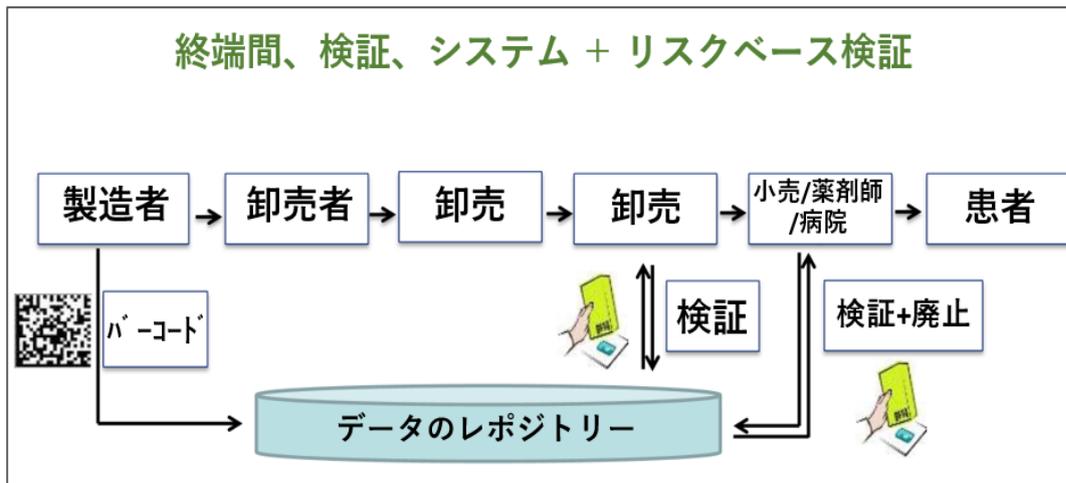


図 3. レポジトリシステム 3)

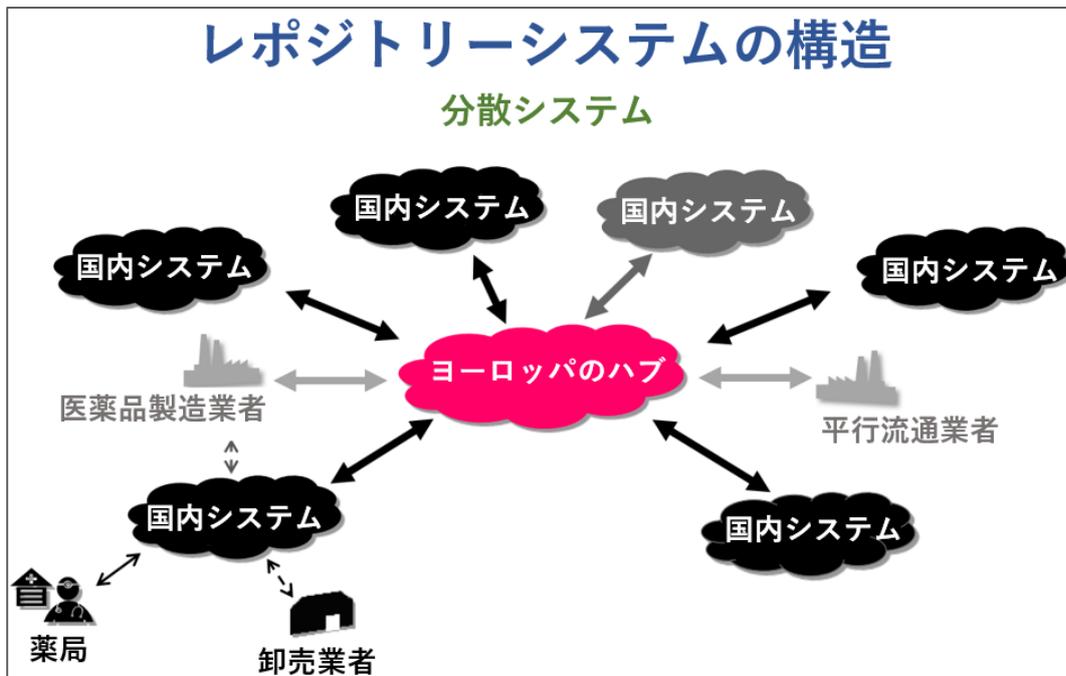


図 4. 地域毎現報告レベル 6)

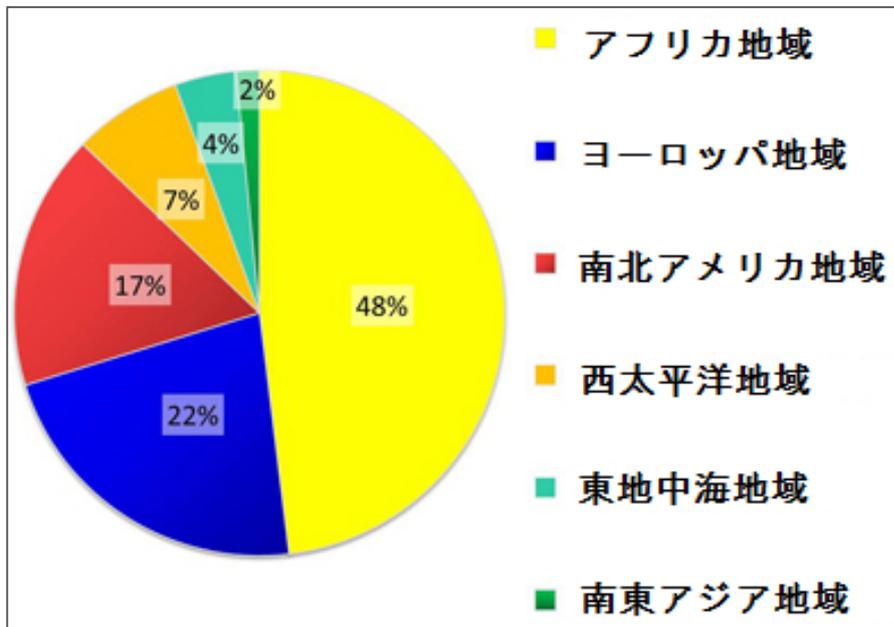


図 5. 薬効分類による医薬品の報告数 6)

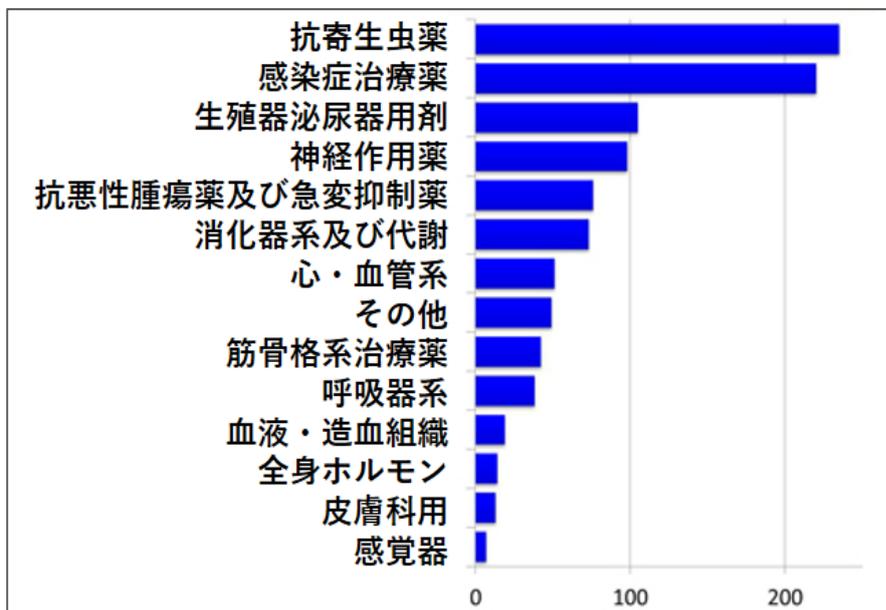


表 各国の状況（販売単位(二次包装)の履歴管理)

	アルゼンチン	中国	インド	トルコ	米国	EU
履歴管理システムの一義的目的	SSFFC 対策、流通網保全、リコール手続き改善、償還詐欺防止	SSFFC 対策、流通網保全、	国内販売・流通医薬品及び輸出用医薬品の真正性確認	(a) SSFFC 対策 (b) 流通網保全 (c) リコール手続き改善 (d) 市場規制－監視	SSFFC からの流通網防衛を改善	模造医薬品が医薬品の正規流通網に侵入するのを防止する
規制の有無	有り Reg.MS 435/11 と補遺	有り	有り DGFT 布告 No 13/2015 2015年5月22日	有り	有り (公法 113-54 タイトル II 医薬品供給網防衛法 2013年)	有り (指令 2001/83/EC に基づき本原則が盛り込まれている)
施行日	第一段階:2011年12月15日	2015年12月	DGFT は 2015年10月1日。医薬品化粧品法 2015の改正を検討中	2010年1月	2013-2023年11月	2019年(予測)
標準	グローバル及び国内	国内	グローバル	グローバル	グローバル及び国内	グローバル及び国内
システムタイプ	完全トラッキング & トレース	完全トラッキング & トレース	提案中の改正医薬品化粧品法では完全トラッキング & トレース	完全トラッキング & トレース	完全トラッキング & トレースに類似、供給網のすべてのメンバーが含まれる	調剤点とリリースベースによる卸でのチェック

	アルゼンチン	中国	インド	トルコ	米国	EU
データキャリアー	自由（線形バーコード、2D 及び RFID）、2 次パッケージ上	線形バーコード（コード128）	1 次元または 2 次元バーコード	2D データマトリックス	2D データマトリックス	2D データマトリックス
データキャリアーに含まれる情報	GTIN とシリーズ（バッチや EXD など）は任意）、バッチと EXD は 2D データマトリックス及び RFID tag では義務になる	20 桁の電子医薬品モニタリングコード（EDMC: 製品コード、国家医薬品コード、連番及びランダム数）、あらかじめ、CFDA により割当	GTIN、シリーズ、EXD 及びバッチ番号	GTIN、シリーズ、EXD 及びバッチ番号	標準数値識別子（国家医薬品コード）及び連番、ロット番号、EXD(標準 GS1 と互換性あり)	- 固有連番 - 製品コード - バッチ番号 - EXD - 国家償還番号も可
データベース	NRA 内に情報集中。開発や技術支援を他政府機関から受けた	CFDA 内に情報集中	中央政府にトラック & トレース用ポータルがあり、薬物真正性と検証用ソフト（DAVA）	NRA 内に情報集中	今後決定される	決定したが未稼働

	アルゼンチン	中国	インド	トルコ	米国	EU
対象	<p>次</p> <p>漸 (1)Reg.3683/11: 高価品 (HIV, 癌, AHF, (2) Reg.1831/12: 大量使用品、抗生剤、降圧剤、パーキンソン病治療薬など)</p> <p>(3) Reg.247/13 乱用薬物</p> <p>(4) Reg.963/15 : インターネット で提供された高価薬や重要薬物</p>	全医薬品	医薬品化粧品法で指定された全医薬品	<p>(a) 処方箋薬</p> <p>(b) 非処方箋薬</p> <p>(c) 食薬サプリ</p>	<p>ヒト用処方箋薬</p> <p>剤。 581(13)章で定義されており、除外製剤もある。</p>	<p>ヒト用処方箋薬</p> <p>剤 (除外品あり) 及びリストクの有る OTC</p>
監視	文書	包装折込みのデータキャリアは不可。折込みに補助コードは可		<p>アプリは成功、Android でも iOS スマホでも可。アプリを DL すれば誰でもトルコでの医薬品承認を確認できる。</p>	—	<p>混合システム：関係者により開発されたが、NRRRA が監視し、フルアクセス可能。被疑薬通報時には即刻アクセスする。</p>

	アルゼンチン	中国	インド	トルコ	米国	EU
同定されたチャレンジ	院内パッケージ、多製品含有、日々の配達、財政モデルの最適化	-	-	-	- 多様な関係グループにより、能力レベルが異なる - 法と要求事項の複雑さ 段階的導入でアプローチする、ま ずロットレベルの追跡を可能とする。2023年までに単位レベルで追跡する新システム構築が必要。	巨大レポジトリー（データベース）の開発と管理。非常に多くの関係者と連結し、製品認証次第、即座に対応する必要がある。

AHF acute heart failure 急性心不全

EXD expiry date 有効期限

CFDA China Food and Drug Administration 中国食品医薬品庁

DGFT Director General of Foreign Trade (インドの) 外国貿易庁長官

GTIN Global Trade Item Number、国際的な流通標準化機関の GS1 (本部：ベルギー) により標準化された国際標準の商品識別コードの総称

NRRA: National and Regional Regulatory Authority 国及び地域（薬事）規制当局

SSFFC substandard/spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit 品質不良／模造（医薬品）

出典 5)の Appendix 2 Existing Technologies and “Track and Trace” Models in Use and to be developed my member states Table
より私訳 ブラジル、コロンビア、イラン、フィリピンは割愛

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

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、2015年2月から2016年2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】 203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73であった。通読したところ、26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2編で、1編では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に関する2事件、もう1編では粗悪な漢方薬「Tiger King」による肝障害発生の事件が報告されていた。

【結論】 これらの症例は、治療目的となる有効成分の欠如と偽装された有効成分による健康被害である。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にし、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、本年度は、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、2015 年 2 月

から 2016 年 2 月の間に PubMed に掲載された文献を新たに検索した（最終検索日：2015 年 2 月 28 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、含めなかった。

C. 結果

まず 203 の論文がヒットした。そのうち、全文を確認できたのは、73 で、その全てが英語で書かれていた。通読したところ、47 の論文は、SFFC (spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit) 薬に関する内容でないため除外した。残る 26 論文の内容を確認したところ、2 つの論文が計 3 つのケースを報告していた。そのうち 1 編には、ギニアビサウとナイジェリアでの抗てんかん薬での被害が各 2 例報告されていた（表 1）[2]。もう 1 編には、漢方薬 Tiger King にシルデナフィルが含まれていたと報告されていた（表 1）[3]。

2113 年の 5 月～6 月にギニアビサウ南部において、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、けいれんの頻度が増えたり、重積症状が起きたという。その内、けいれんのために死亡したと考えられる者が 2 名いたという [2]。

ナイジェリアでの報告は、2014 年 6～8 月のもので、やはり地域リハビリテーションサービスにおいて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、けいれんが再発したり、けいれんの頻度が増加した[2]。

それらの薬品を収集し、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。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[2]。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[4]。製造者の名前と住所は記載されておらず、ラベルにはスペリングミスがあった[4]（図 1、図 2）。

3番目のケースは、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。[3]。65歳の男性が3次救急の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。シルデナフィルと肝障害の関連性を調査するために、規制当局と複数の製薬会社は行動を起こすべきであり、一般使用者への注意喚起と啓蒙が必要であろうと述べている[3]。本ケースは、

FDA も Public Notification of Medication Health Fraud で警告している[図 3]。FDA の実験室で本薬調査したところ、Tiger King には ED（Erectile Dysfunction、勃起不全）を治療する量のシルデナフィルが含有されていた。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[5]。

D. 考察

2015年2月から2016年2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。該当論文は結果に示した2編（1編は2例の報告）であった。

前年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。

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[6]。

E. 結論

今回は新たに PubMed から得られた2例の模造薬による健康被害を報告した。しかしながら、これ以外にも模造薬の有効成分の含量不足等による健康被害が多く存在すると考えられるため、その調査方法も今後検討していく必要がある。

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 2～4）。

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> (assessed on 31 March 2016).
- 2) Willem M Otte, Eric van Diessen, Pieter van Eijsden, 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.
- 3) 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.
- 4) 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 (assessed on 31 March 2016)
- 5) FDA Medication Health Fraud. Public Notification: Tiger King Contains Hidden Drug Ingredient.
<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/MedicationHealthFraud/ucm383364.htm>. (assessed on 31 March 2016)
- 6) Degardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 87: 167-75.

表 1: 模造薬に関する最近の文献とその内容のまとめ

年	被害内容	原因	文献
2013	模造抗てんかん薬で、2人死亡、74人重積発作または補佐頻度上昇	フェノバルビタール成分の欠如	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. <i>The Lancet Neurology</i> 2015; 14: 1075-1076.
2014	模造抗てんかん薬で、105患者において、服用後にけいれん発作の頻度上昇	同上	同上
2014	急性肝不全	漢方薬 Tiger King に含有されていたシルデナフィル	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. <i>Current Drug Safety</i> 2016; 11: 184-8.

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)

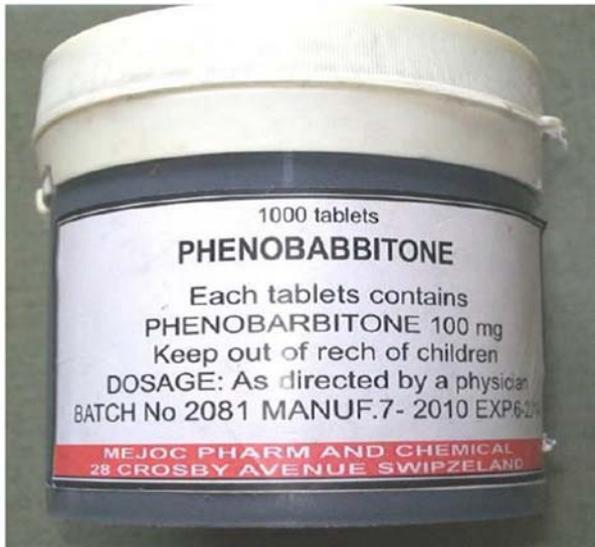


図2: リベリアから入手したフェノバルビタール含有とされた模造薬 (WHO Drug Alert, N° 1/2016., February 2016)

“Phenobabbitone” discovered in 2015 in Liberia:



图 3: 粗悪漢方薬 Tiger King (FDA Medication Health Fraud, Public Notification: Tiger King Contains Hidden Drug Ingredient, January 2014)



表2. 模造薬による健康被害（重複事例を含む）

No.	発生前	発生日	健康被害	原因	論文	Form
1	調査中	調査中	急性肝不全	漢方薬Tiger King に含有されていたシルデナフィール	Nissan R., et al. Current Drug Safety 2016; 11: 184-8.	
2	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.	
3	2013	ギニアビサウ	模造抗てんかん薬で、2人死亡、74人重複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.	
4	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	ペバシズマブ	Wang F. et al., Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):355-61.	
5	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	ペバシズマブ	Sun et al., N Engl J Med. 2011 Jul 28;365(4):378-9.	
6	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
7	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.	
8	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.	
9	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.	
10	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	Alfadl et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.	
11	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人が神経低糖症により昏睡状態、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.	
12	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.	
13	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.	
14	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.	
15	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	Alfadl et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.	
16	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.	
17	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
18	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.	
19	2006	ミャンマー	23歳の男性が死亡	アーテスネート	Atemnkeng et al., Trop Med Int Health. 2007 Jan;12(1):68-74.	
20	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	
21	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ート	Newton et al., PLoS Med. 2006 Jun;3(6):e197.	Review
22	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.	
23	2002	アメリカ合衆国	1人の女性が死亡	表示規格の1/20のエゴエチンアルファ	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.	
24	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネートとして売られていた含有量が少ないスルファドキシシン/ピリメタミン	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.	Review
25	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネートとして売られていた含有量が少ないスルファドキシシン/ピリメタミン	Rassoul. J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.	
26	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネートとして売られていた含有量が少ない抗マラリア薬	Mukhopadhyay. Anal Chem. 2007 Apr 1;79(7):2622-7.	
27	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	Alfadl et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.	
28	1998	インド	30人の幼児が死亡	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.	
29	1998	ブラジル	約200件の望まれない妊娠	避妊薬	Wertheimer et al., Expert Opin Drug Saf. 2005 Jul;4(4):619-22.	
30	1998	ブラジル	約200件の望まれない妊娠	避妊薬	Wertheimer et al., J Am Pharm Assoc. 2003 Nov-Dec;43(6):710-7	
31	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
32	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
33	1996	ハイチ	59人の子供が死亡	解熱薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.	Review
34	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
35	1996	ハイチ	80人以上の子供が死亡	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
36	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.	
37	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
38	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

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文	Form
39	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	
40	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
41	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
42	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.	
43	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.	
44	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.	
45	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.	
46	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.	
47	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.	
48	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.	
49	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ェ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.	
50	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
51	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ェ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.	
52	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ェ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.	
53	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
54	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.	
55	1989	ハイチ	89人が死亡	ジェ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.	
56	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
57	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.	
58	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	N,Kuramoto at al., Diabetes Res Clin Pract. 2015 Apr;108(1):e8-e10.	
59	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.	
60	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
61	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.	
62	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.	
63	不明	カンボジア	アーテスネート耐性の発生	アーテスネート	Newton et al., BMJ. 2002 Apr 6;324(7341):800-1.	
64	不明	シンガポール	150人が病院に搬送、7人が神経低糖症により昏睡状態、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.	
65	不明	シンガポール	低血糖により150人が病院に搬送、神経低糖症により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改善薬	Hellstrom. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):1-3.	Review
66	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.	
67	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	Dean et al., Int J Clin Pract. 2010 Aug;64(9):1319-22.	
68	不明	ニジェール	2,500人が死亡	生理食塩水からなる髄膜炎ワクチン	Reynolds et al., Global Health. 2010 Nov 15;6:21.	
69	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
70	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	ジェ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.	
71	不明	パナマ	約200人が死亡	グリセリンの代わりにジェ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.	
72	不明	不明	500人以上が死亡	ジェ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.	
73	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
74	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)	
75	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	Barber et al., J R Soc Med. 2011 Mar;104(3):120-3	
76	不明	ブラジル	189人の女性が望んでいない妊娠	避妊薬	Steam. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-61	

表 3. 非模造薬による健康被害

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文
1	2008	アメリカ合衆国	785件のアレルギー反応、81人が死亡	中国製の過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリン	Labadie. Int J Risk Saf Med. 2012;24(1):37-9.
2	2008	アメリカ合衆国	少なくとも81人が死亡	中国製の過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリン	[No authors listed]. Lancet. 2008 May 10;371(9624):1551.
3	2008	中国	12人が死亡	溶解液としてジエチレングリコールを使用したアルミラリシンA(亮菌甲素)	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
4	2008	ナイジェリア	84人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したteething formula (幼児用調製乳)	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
5	2008	ナイジェリア	少なくとも118人の子供が死亡	エチレングリコールが混入した歯みがき粉	Reynolds et al., Global Health. 2010 Nov 15;6:21.
6	2008	ナイジェリア	34人の子供が死亡、50人以上が腎障害により入院	ジエチレングリコールを使用したteething mixture ("My Pikin")	Bonati., Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
7	2007	アメリカ合衆国	約100人が死亡	過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリン	Holzgrabeet al., J Pharm Biomed Anal. 2011 Jun 25;55(4):679-87.
8	2006	中国	23歳の男性の腎臓感染症が悪化	抗生物質	Lewis. CMAJ. 2009 Nov 10;181(10):E237-8.
9	2006	パナマ	78人が死亡	ジエチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
10	2006	パナマ	100人以上の子供が死亡	グリセリンの代わりにエチレングリコールを使用した鎮咳薬	Reynolds et al., Global Health. 2010 Nov 15;6:21.
11	2005	オーストラリア	1人が死亡	ジエチレングリコールが混入した洗浄液	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
12	2004	中国	50人以上の幼児が死亡	品質不良の幼児用粉ミルク	Cockburn et al., PLoS Med. 2005 Apr;2(4):e100.
13	2000	中国	71歳の男性が腹痛と血便	ラベルを張り替えたクリノリル	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
14	1999	セネガル	38歳の男性が熱帯熱マラリアを発症	メフロキン	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
15	1998	インド	33人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した鎮咳・去痰シロップ	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
16	1998	インド	8人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したバラセタモール	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
17	1998	インド	33人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
18	1998	インド	少なくとも30人が死亡	ジエチレングリコール	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.
19	1998	インド	30人の幼児が死亡	ジエチレングリコールを使用したバラセタモールや鎮咳シロップ	Rassool. J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.
20	1998	不明	30人以上の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Gautam et al., Postgrad Med J. 2009 May;85(1003):251-6.
21	1998	ブラジル	望まれない妊娠	効果のない避妊薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.
22	1997	ハイチ	64歳の男性が憩室炎悪化、白血球数上昇	シプロフロキサシン	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
23	1995-1996	ハイチ	腎不全により85人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したアセトアミノフェンシロップ	Ziance. J Am Pharm Assoc (2003). 2008 Jul;Aug;48(4):e71-88.
24	1995	インド、インドネシア	63歳の男性が血圧、コレステロール値上昇	降圧薬、高脂血症治療薬	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
25	1995	ハイチ	85人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したバラセタモール	Alkahtani. Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
26	1995	ハイチ	多くの子供が死亡	有害な化学物質が混入したバラセタモールや鎮咳シロップ	Burki. Lancet Infect Dis. 2010 Sep;10(9):585-6.
27	1995	ハイチ	89人が死亡	ジエチレングリコールを使用したバラセタモールや鎮咳シロップ	Rassool. J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.
28	1995	ハイチ	89人が死亡	ジエチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Vastag. JAMA. 2003 Aug 27;290(8):1015-6.
29	1995	バングラディッシュ	51人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
30	1995	ニジェール	300人以上が死亡、約60人に後遺症	海水で作られた髄膜炎ワクチン	Stearn. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-61
31	1992	アルゼンチン	15人が死亡	ジエチレングリコールが混入したプロボリスシロップ	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
32	1992	ナイジェリア	47人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
33	1990	ナイジェリア	47人の子供が死亡	溶解液としてジエチレングリコールを使用したバラセタモール	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
34	1990	ナイジェリア	100人が死亡	有毒溶媒で薄められた鎮咳薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.
35	1990	ナイジェリア	109人の子供が死亡	バラセタモール	Alubo. Soc Sci Med. 1994 Jan;38(1):97-103.

No.	発生年	発生源	健康被害	原因	論文
36	1990	ナイジェリア	100人以上の子供が死亡	間違ったラベルが貼られた致死量のジェチレングリコール	Stearn. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-61
37	1990	バングラディッシュ	51人が子供を含む236人が死亡	溶解液としてジェチレングリコールを使用したバラセタモール	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
38	1987	スペイン	5人が死亡	溶解液としてジェチレングリコールを使用したスルファジアジン	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
39	1986	インド	14人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入したグリセリン	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
40	1986	インド	10人以上が死亡	不純なグリセリン	Gautam et al., Postgrad Med J. 2009 May;85(1003):251-6.
41	1982	アメリカ合衆国	7人が死亡	シアン化物が混入したバラセタモール	Cockburn et al., PLoS Med. 2005 Apr;2(4):e100.
42	1980	アメリカ合衆国	何人かの大人が死亡	街上販売薬として売られていたフェンタニルの過剰服用	Brittain. J Toxicol Clin Toxicol. 1982 Dec;19(10):1123-6.
43	1969	南アフリカ	7人の子供が死亡	溶解液としてジェチレングリコールを使用した鎮痛剤	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
44	1969	南アフリカ	7人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
45	1937	アメリカ合衆国	34人の子供を含む105人が死亡	ジェチレングリコールが混入したスルファニルアミド	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
46	不明	アメリカ合衆国	1人の青少年が死亡	インターネットで購入した鎮痛薬	Liang et al., Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
47	不明	アメリカ合衆国	10人の子供が死亡	破傷菌菌で汚染されたジフテリア抗毒素	Wan Po. Lancet. 2001 Jun 16;357(9272):1904.
48	不明	アメリカ合衆国	34人の子供を含む105人が死亡	プロピレングリコールのかわりにジェチレングリコールを使用したスルファニルアミド	Wan Po. Lancet. 2001 Jun 16;357(9272):1904.
49	不明	アメリカ合衆国	81人が死亡	不純物が混入したヘパリン	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.
50	不明	アルゼンチン、バングラディッシュ、インド、ナイジェリア、ハイチ	500人以上が死亡	グリセリンの代わりに使用したエチレングリコール	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
51	不明	アルゼンチン、バングラディッシュ、ナイジェリア	500人以上が死亡	ジェチレングリコール	Gautam et al., Postgrad Med J. 2009 May;85(1003):251-6.
52	不明	インド	30人の子供が死亡	ジェチレングリコール	Hellstrom. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):1-3.
53	不明	カナダ	1人の高齢者が死亡	インターネットで購入した医薬品	Liang et al., Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
54	不明	世界中	何人かが死亡	不純のヘパリン	Liang et al., Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
55	不明	ナイジェリア	100人の子供が死亡	有毒溶媒で薄められた鎮咳シロップ	Hellstrom. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):1-3.
56	不明	ハイチ	85人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
57	不明	ハイチ、インド、ナイジェリア、バングラディッシュ	急性腎不全により500人以上が死亡	ジェチレングリコールを使用したバラセタモールや鎮咳シロップ	Hall et al., Am J Trop Med Hyg. 2006 Nov;75(5):804-11.
58	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	ジェチレングリコールが混入したバラセタモールシロップ	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.
59	不明	パキスタン、アフガニスタン国境	熱帯熱マラリアの流行	スルファドキシニピリメタミン	Fernandez et al., Analyst. 2011 Aug 7;136(15):3073-82.
60	不明	バングラディッシュ	何百人もの内臓リーシュマニア症患者が治療に失敗	成分が含まれていないミルテホシン（内臓リーシュマニア症治療薬）	Newton et al., Trends Pharmacol Sci. 2010 Mar;31(3):99-101.
61	不明	バングラディッシュ	中毒により少なくとも51人の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入したバラセタモールシロップ	Jackson et al., Int J Clin Pract. 2010 Mar;64(4):497-504.
62	不明	バングラディッシュ	何百人もの内臓リーシュマニア症患者が治療に失敗	『Miltefosin』と表記された医薬品	Dorlo et al., Analyst. 2012 Mar 7;137(5):1265-74.
63	不明	ベネズエラ	3日熱マラリアを発症	含有量の少ないプリマキン	Newton et al., Trends Pharmacol Sci. 2010 Mar;31(3):99-101.
64	不明	ハイチ	約80人の子供が死亡	間違ったラベルが貼られた致死量のジェチレングリコール	Stearn. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-61
65	不明	モーリシャス	目の感染症を引き起こした	緑膿菌で汚染されたゲンタマイシン点眼薬	Newton et al., Lancet Infect Dis. 2006 Sep;6(9):602-13.

表 4. 模造薬による健康被害事例（重複を除く）

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文	Form
1	調査中	調査中	急性肝不全	漢方薬Tiger King に含有されていたシルデナフィ	Nissan R., et al. Current Drug Safety 2016; 11: 184-8.	
2	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.	
3	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.	
4	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.	
5	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.	
6	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ロイチン硫酸が混入したヘパリン	Alfaddi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jun; 25.	
7	2008	シンガポール	重度の低血糖により150人が入院に搬送、4人が神経低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グラフィル	Kao et al., N Engl J Med 360:7:734-6.	
8	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 Jun; 53(5):1278-87.	
9	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(4):78-89.	
10	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(4):78-89.	
11	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.	
12	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. 2006 Jan;12(1):68-74.	
13	2005	アメリカ合衆国	5人が死亡	含有量の多いデキストロトルファン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88.	Review
14	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.	
15	2002	アメリカ合衆国	1人の女性が死亡	表示規格の1/20のエゴエチンアルファノールエステルとして売られている含有量の少ないスルファドキシニピリメタミ	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.	
16	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	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.	
17	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.	
18	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. 2007 Jul;4(4):619-22.	
19	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
20	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.	
21	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):555-6.	
22	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.	
23	1990	ナイジェリア	109人の子供が死亡	ジエチ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.	
24	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.	
25	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	N.Kuramoto et al., Diabetes Res Clin Pract 2015 Apr;108(1):e8-e10.	
26	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	Barber et al., J R Soc Med. 2011 Mar;104(3):120-3	
27	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 STD 2001 Aug;15(8)	
28	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 6 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・鎮咳薬：パラセタモール、デキストロメトルフアン、鎮咳シロップ ・ 性功能改善薬：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
<p>先進国</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 解熱鎮痛・鎮咳薬：タイレノール ・ 性功能改善薬：タダラフィル、シアリス、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、セロステイム

図 4 開発途上国と先進国で問題となった医薬品

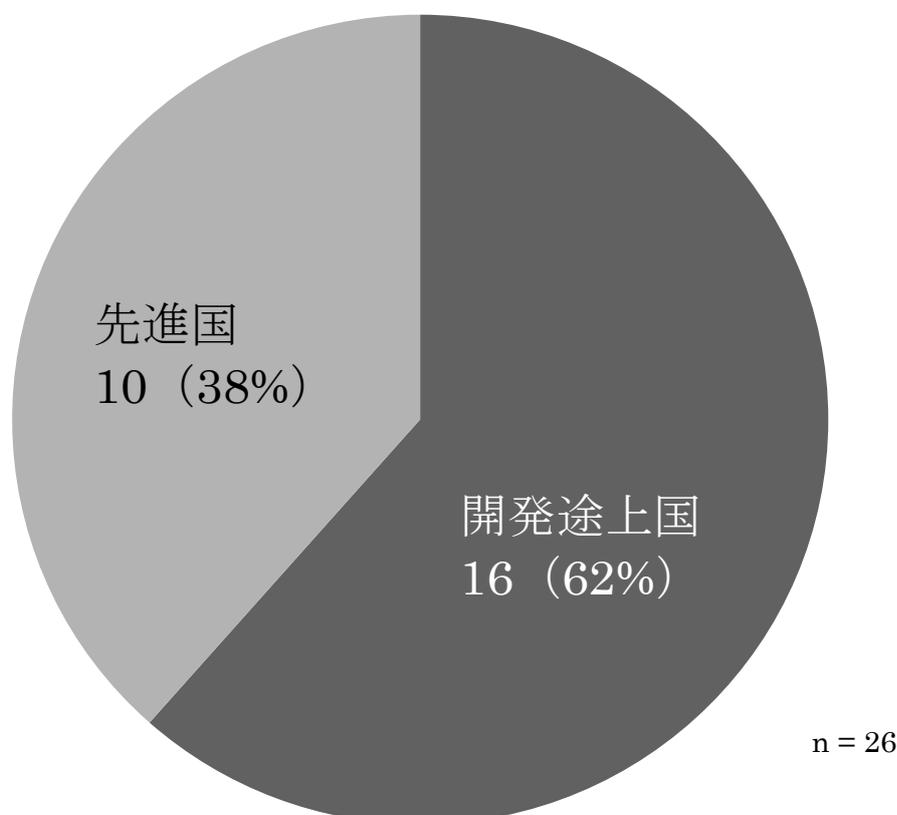


図 5 医薬品別健康被害事例数

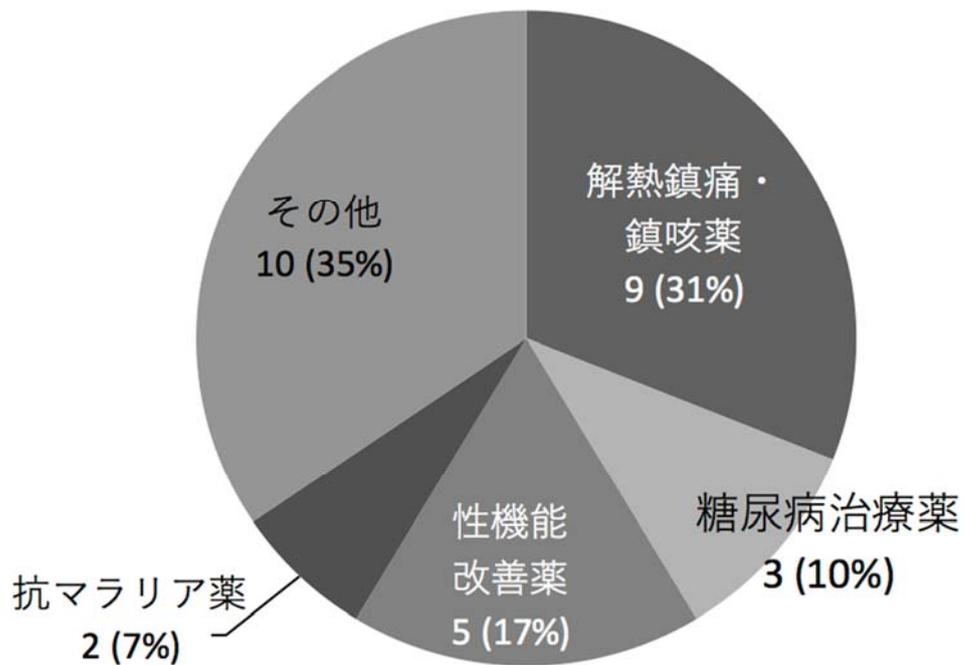


図 6 医薬品様態別事例数

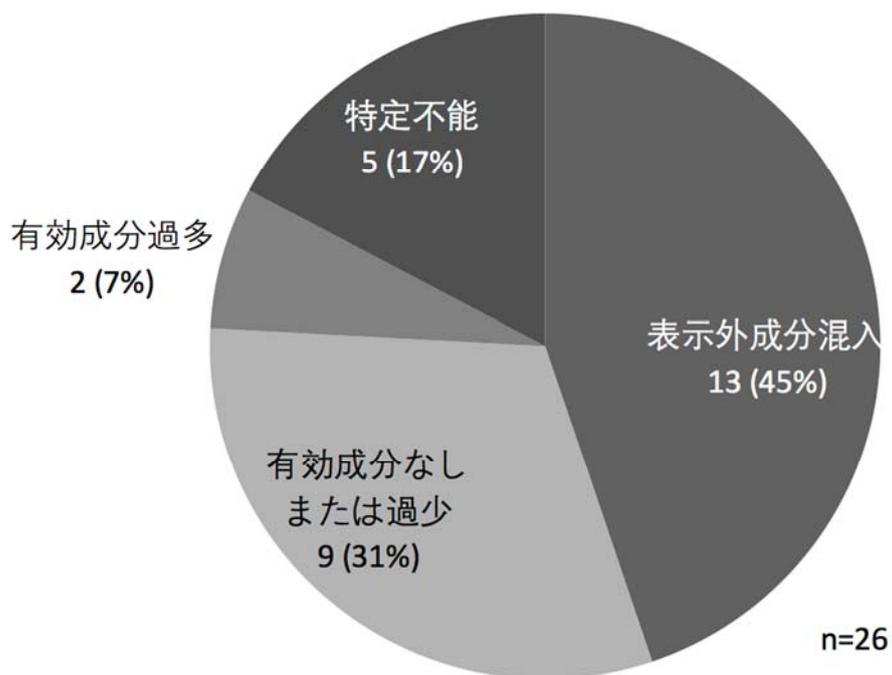
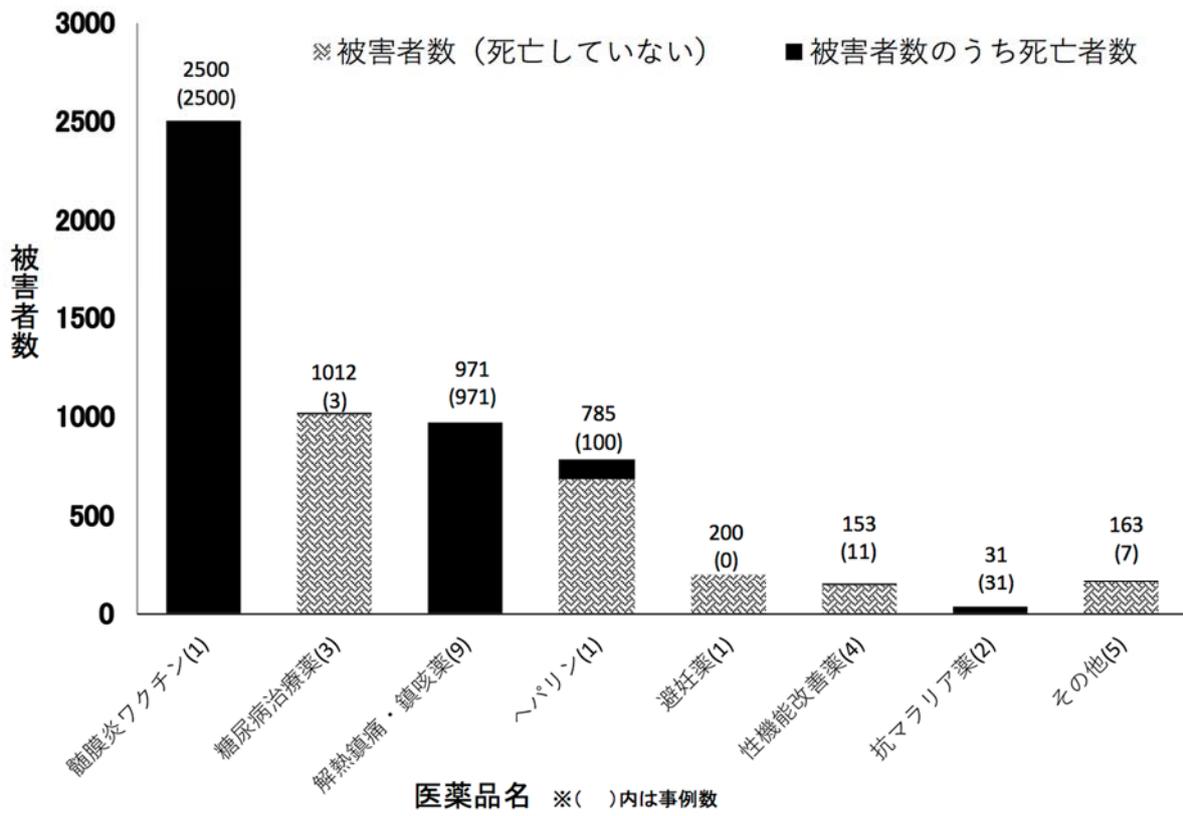


図7 医薬品別被害者数



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

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	(同志社女子大学薬学部)
	吉田 直子	(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)
	杉浦 さくら	(金沢大学医薬保健学域薬学科)

研究要旨

【目的】オメプラゾールは、プロトンポンプ阻害薬の1つである。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らか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】我々が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（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プ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プ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。

A. 研究目的

オメプラゾールは、プロトンポンプインヒビター (PPI) の1つであり、逆流性食道炎や消化性潰瘍の治療に広く使用されている。米国等一部の国では一般用医薬品 (OTC 薬) 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。

2010年にカンボジアの薬局・薬店で購入したオメプラゾール製剤の約50%に溶出性不良が認められ、品質不良品の流通が明らかとなった (Yoshida et al., 2014)。また、2014年においてミャンマーの薬局・薬店で購入したオメプラゾール製剤の約40%に品質不良が認められ、品質不良品の流通が明らかとなった。これらの品質不良が指摘されたオメプラゾール製剤のほとんどはインドからの輸入製品であった。平成25年度と平成26年度に当研究班が行った試買調査において、同じ製造者の製品が、日本語の個人輸入代行サイトで取り扱われていたが、個人輸入により購入したオメプラゾール製剤には、薬局方に準じた品質試験において、品質不良が認められなかった。これらのことから、同じ製造会社の製品でも個人輸入により日本に流入したオメプラゾール製剤と東南アジア流通品には品質差があることが考えられた。

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と東南アジア諸国に流通するオメプラゾール製剤の品質を比較し、同じ製造会社の製品における品質差とその原因を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

B-1. 対象医薬品

①個人輸入品

個人輸入より入手した Dr.Reddy's 製オメプラゾール製剤 OMEZ と Cipla が販売するオメプラゾール製剤 Omecip (製造者: Tirupati

Medicare Limited, 販売者: CIPLA LTD) を対象とした。いずれもカプセル剤であった。

②東南アジア流通品

東南アジアの薬局で購入した Dr.Reddy's 製オメプラゾール製剤 OMEZ と Cipla 製オメプラゾール製剤 LOMAC-20 を対象とした。

B-2. 酸による分解物のピーク確認

酸に不安定であるオメプラゾールについて、分解物と思われるピークを確認するために行った。オメプラゾール標準製剤の酸性条件における時間経過に伴うオメプラゾールの減少量及び分解物によるピークを確認した。

B-3. 溶出プロファイル

品質試験で不適合だった東南アジア流通品について、より詳細な溶出挙動を確認する目的で溶出プロファイルを作成し、インターネットを介した個人輸入で入手した製品のものと比較した。溶出試験は、英国薬局方 (BP) 2009に基づいて行われた。酸性溶媒による溶出試験 (acid stage) を行った後に、中性条件での溶出 (buffer stage) を始めて、5分、10分、20分、30分、45分および60分における溶出率を確認した。また、この結果と比較するために、acid stage を行わない buffer stage のみの溶出試験を行った。

B-4. 赤外分光分析

赤外分光分析装置を使用して、対象医薬品の赤外分光スペクトルを得た。個人輸入品と東南アジア流通品から得られた赤外分光スペクトルを比較した。

B-5. ラマン散乱分析

ハンディラマン散乱分析装置を使用して、対象医薬品のラマンスペクトルを得た。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を比較した。

B-6. X線コンピュータ断層撮影 (CT)

マイクロ X 線 CT 装置を使用して、対象医薬品のカプセル内に封入された顆粒の X 線 CT 画像を得た。個人輸入品と東南アジア流通品から得られた X 線 CT 画像を比較した。

C. 研究結果

C-1. 外観観察

比較するサンプルの概要を Table 1 に示す。また、比較する Cipla 製のサンプルの写真を Figure 1-1 と Figure 1-2 に、Dr.Reddy's 製のサンプルの写真を Figure 2-1 と Figure 2-2 に示す。Dr.Reddy's 製のサンプルでは、個人輸入品とカンボジア、ミャンマー流通品では、製造会社の住所が異なっていた。

C-2. 酸による分解物のピーク

まず酸によってオメプラゾールが分解した際に現れるピークを確認するため、オメプラゾール標準製剤を酸性溶媒中に溶解させ、時間経過によるオメプラゾールの減少と分解物によるピークを確認した。時間経過に伴うピークを Figure 3 に示した。また、保持時間 11 分あたりに見られるピークは内標準物質であるランソプラゾールのピークである。この結果、測定開始後 90 分でオメプラゾールがほぼなくなった。雑ピークのうち、時間経過に伴って面積が増加するピークが 2 点（保持時間約 3.8 分、約 14 分）見られたため、これが、オメプラゾールが酸で分解したことによるピークと判断した。

C-3. サンプルの溶出性低下の原因追究

同じ製造会社の製品でも、個人輸入品ではすべてのサンプルが溶出試験に適合となったのに対し、ミャンマー流通品では Dr.Reddy's 製では 18 サンプル中 9 サンプル (50%)、Cipla 製では 4 サンプル中 4 サンプル (100%) が、カンボジア流通品では Dr.Reddy's 製では 4 サンプル中 0 サンプル (0%)、Cipla 製では 5 サンプル中 5 サンプル (100%) が不適合の判定

となった。比較する Cipla 製のサンプルの溶出試験の詳細結果を Table 2-1 に、Dr.Reddy's 製のサンプルの溶出試験の詳細結果を Table 2-2 に示す。不適合サンプルのうち、Cipla 製ではカンボジア流通品 5 サンプル中 5 サンプル (100%) が、ミャンマー流通品 4 サンプル中 4 サンプル (100%)、Dr.Reddy's 製ではミャンマー流通品 18 サンプル中 9 サンプル (50%) が酸性条件での $Q=10$ を超える溶出を示した。また、これらのサンプルのうち、Cipla 製ではカンボジア流通品 5 サンプル中 5 サンプル (100%)、ミャンマー流通品 4 サンプル中 3 サンプル (75%) が中性条件での Q 値に達していなかった。

Dr.Reddy's 製と Cipla 製の東南アジア流通品の酸で崩壊したサンプル及び同製造会社のインターネットを介して入手した個人輸入品について、通常溶出試験通りに溶出を行った場合と、酸での溶出を行わず中性条件のみで溶出を行った場合の溶出プロファイルと比較した (Figure 4)。同じ製造会社でも、個人輸入品は通常酸性条件にさらしてもその後の中性溶液で十分溶出したのに対し、東南アジア流通品は酸性条件にさらした場合、中性溶液中での溶出率の上昇が見られなかった。また、酸による分解物とみられるピークも見られた。このときの Cipla 製の個人輸入品のサンプルの HPLC のピークを Figure 6-1 に、カンボジア流通品の HPLC のピークを Figure 6-2 に、ミャンマー流通品の HPLC のピークを Figure 6-3 に示す。Dr.Reddy's 製ミャンマー流通適合品の HPLC のピークを Figure 7-1 に、Dr.Reddy's 製ミャンマー流通不適合品の HPLC のピークを Figure 7-2 に、Dr.Reddy's 製個人輸入品の HPLC のピークを Figure 7-3 に示す。

C-4. 赤外分光分析

赤外分光分析で得られたピークを Figure 8 に示す。

赤外分光分析の測定では、Dr.Reddy's 製お

よび Cipla 製の東南アジア流通品と、インターネット介して入手した個人輸入品ではスペクトルに違いが見られなかった。

C-5. ラマン散乱分析

ラマン散乱分析で得られたスペクトルを Figure 9 に示す。また、個人輸入品と東南アジア流通品を比較したものを Figure 10 と Figure 11 にそれぞれ示す。

ラマン散乱分析において、Dr.Reddy's 製の製品は、ミャンマー流通品とカンボジア流通品においてほぼ類似のスペクトルを示す一方で、東南アジア流通品と個人輸入品では類似率が低い結果となった。Cipla 製の製品は、東南アジア流通品と個人輸入品との間に違いはみられなかった。

C-6. X 線 CT 画像分析

X 線 CT 画像の結果を Figure 12 と Figure 13 に示す。

Dr.Reddy's 製の製品について、いずれも被膜が確認されたが東南アジア流通品には顆粒の内部に空洞と思われる影があった。それに対し、個人輸入品には存在しなかった。Cipla 製の製品においても被膜が確認された。カンボジア製とミャンマー製では類似の構造を示したが、個人輸入品においては内部が層状の構造を示した。

D. 考 察

D-1. 溶出性に関する問題点

オメプラゾール製剤の溶出試験不適合の理由として、①酸でのオメプラゾールの溶出と分解、②中性での溶出性不良が考えられる。

東南アジア流通品の不適合サンプルの多くが酸性条件での $Q=10$ を超える溶出を示し、中性条件での Q 値に達していなかった。これらのサンプルを通常の溶出試験通りに溶出を

行った場合と、酸での溶出を行わず中性条件のみで溶出を行った場合の溶出プロファイルとを比較すると、酸性条件にさらした場合、中性溶液中での溶出率の上昇が見られなかった。また、酸による分解物とみられるピークが現れ、このピークは溶出試験不適合サンプルだけではなく適合サンプルでも見られた。これらの結果から、東南アジア流通品の溶出性不良の原因は、酸でのオメプラゾールの溶出と分解である可能性が示唆された。

一方で、個人輸入品では酸による分解物とみられるピークは検出されなかった。以上より、Cipla 製、Dr.Reddy's 製のオメプラゾール製剤は、同じ製造会社の製品でも個人輸入品の品質は良好であると考えられる一方、東南アジア流通品は酸性条件で分解しており、効果が著しく減弱している恐れが考えられる。オメプラゾールを含む PPI は、酸に不安定であり、溶出試験における酸性溶媒は胃内環境を再現しているため、酸性溶媒で溶出すると胃内でも溶出すると考えられる。東南アジア流通品は Acid stage では分解物とみられる HPLC のピーク面積の増加が見られた一方、acid stage を行わなかった場合は十分な溶出が見られた。腸溶性コーティングの存在は X 線 CT で確認されているが、その機能は不十分である可能性がある。腸溶性コーティング量として、製剤の約 8-9% が適切であるとされており (Rukari T G et al, 2013; Nair A B et al, 2010)、こういった技術情報を製造者は参照して、改善を図る必要があると考えられた。

D-2. コーティング技術における問題点

ラマン散乱分析において、Dr.Reddy's 製の製品は、ミャンマー流通品とカンボジア流通品においてほぼ類似率 94% であった一方で、東南アジア流通品と個人輸入品では類似率が低い結果となった。このことから、東南アジア流通品と個人輸入品ではコーティングに使用されている成分が異なり、まったく別の製造工程を経ている可能性が考えられた。

Cipla 製の製品は、東南アジア流通品と個人輸入品において類似のスペクトルを示したことから、コーティングに使われている成分はほぼ同じであると考えられた。

X 線 CT 画像分析において、Dr.Reddy's 製および Cipla 製の製品の両方について、東南アジア流通品と個人輸入品では内部の構造に違いが見られた。同じ製造工程を踏んでいれば類似の構造を示すと考えられるため、東南アジア流通品と個人輸入品では別の製造工程を経て製造されていると考えられる。腸溶性コーティングには特別な技術が必要であるため、コストがかかり、製造会社の負担となっている可能性が考えられた。過去に当研究室で行われた他製剤の溶出試験結果をみても、腸溶性製剤は不良品の割合が高いと言える (Table 3. Rabeprazole については先発品のみの購入であったため、すべて適合となった)。

また、Dr.Reddy's 製の製品では、東南アジア流通品と個人輸入品では、個装に記載されている製造者の住所が異なっていた (Cipla の住所を Table 4, Dr.Reddy's の住所を Table 5 に示す)。このことから、この製造会社は、品質良好品を作る技術があるにも関わらず、先進国にのみ品質良好品を販売し、別の製造工程で品質不良品を製造し、途上国に販売することで製造コストを抑えている可能性が考えられた。

E. 結 論

東南アジア諸国には品質不良のオメプラゾール製剤が流通しており、こうした製品と同じ製造会社の製品が日本にも流入している。当該製造会社は、腸溶性製剤を製造する技術があるにも関わらず、途上国に向けて多くの品質不良オメプラゾール製剤を製造しているものと懸念される。このような品質医薬品の流通を防止するには、先進国の支援等により、途上国が自国の薬局方を作成するなどして、

医薬品の品質水準を設け、自ら品質評価を行い、輸入品に関する検閲を強化していく必要がある。また、製造会社に対しては、腸溶性に関する技術を提供し、製造技術を向上させる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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, 横浜, 2016 年 3 月.

H. 謝辞

本研究にご協力頂いたアストラゼネカ社、カンボジア、ミャンマー政府当局の皆様には感謝申し上げます。

赤外分光分析は、金沢大学設備共同利用推進事業のサポートを受けて実施されました。本分析において、貴重なご助言とご協力を賜りました金沢大学理工研究域物質化学系 宇梶裕教授に感謝の意を表します。

X 線 CT は、国立研究開発法人物質・材料研究機構 共用設備・技術を利用して実施されました。

I. 引用文献

- 1) Nair AB, Gupta R, Kumria R, Jacob S, Attimarad M: Formulation and evaluation of enteric coated tablets of proton pump inhibitor. J Basic Clin Pharm 1 (4): 215–221, 2010.
- 2) Rukari TG, Ahire GV: Formulation and evaluation of esomeprazole delayed release tablets. Asian journal of pharmaceutical and

clinical research 6 (1), 121-125, 2013.

- 3) Yoshida N, Khan MH, Tabata H, Dararath E, Sovannarith T, Kiet HB, Nivanna N,

Akazawa M, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K: A cross-sectional investigation of the quality of selected medicines in Cambodia in 2010. BMC Pharmacol Toxicol 15: 13, 2014.

Table 1. 比較するサンプル概要

	Sample code	Trade name	Manufacturer	QT	CU	DS
個人輸入	13-002-OME-DRR-15-5	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	pass
Myanmar	PA-005	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-001	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	pass
Myanmar	A-015	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-039	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-050	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-061	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-065	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-101	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-106	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-107	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	A-114	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	PB-003	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-006	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-008	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-013	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-036	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-054	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Myanmar	B-106	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	fail
Cambodia	A-071	OMEZ	Dr.Reddy's	pass	pass	pass
Cambodia	B-056	OMEZ	Dr.Reddy's	fail	fail	pass
Cambodia	B-122	OMEZ	Dr.Reddy's	fail	fail	pass
Cambodia	B-125	OMEZ	Dr.Reddy's	fail	fail	pass
個人輸入	13-003-OME-CIP-90-1	Omecip	製造 Tirupati Medicare /販売 CIPLA	pass	pass	pass
個人輸入	13-005-OME-CIP-100-1	Omecip	製造 Tirupati Medicare /販売 CIPLA	pass	pass	pass
個人輸入	13-007-OME-CIP-15-6	Omecip	製造 Tirupati Medicare /販売 CIPLA	pass	pass	pass
Myanmar	A-034	LOMAC-20	Cipla	pass	pass	fail
Myanmar	A-038	LOMAC-20	Cipla	pass	pass	fail
Myanmar	B-007	LOMAC-20	Cipla	pass	pass	fail
Myanmar	B-110	LOMAC-20	Cipla	fail	pass	fail
Cambodia	A-114	LOMAC-20	Cipla	pass	fail	fail
Cambodia	B-007	LOMAC-20	Cipla	fail	pass	fail
Cambodia	B-008	LOMAC-20	Cipla	pass	pass	fail
Cambodia	B-067	LOMAC-20	Cipla	pass	pass	fail
Cambodia	PA-002	LOMAC-20	Cipla	pass	fail	fail

Table 2-1. 比較する Cipla 製のサンプルの溶出試験結果

Serial No .	acid stage						buffer stage						buffer stage judge			
	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	% of Quantity Tablet 4	% of Quantity Tablet 5	% of Quantity Tablet 6	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	% of Quantity Tablet 4	% of Quantity Tablet 5	% of Quantity Tablet 6		% of Quantity %CV		
個人輸入 13-005-OME-CIP-100-1	0.1	0	0	0	0	0	85.2	91.3	89.6	94.2	82.8	87.7	88.5	0.9	0.9	pass
Cambodia A-114	29.9	31.7	34.9	31.4	36.5	30.5	20.6	21.8	23.6	21.7	25.2	21.2	22.3	1.7	7.7	fail
Cambodia B-007	30.6	31.3	29.0	32.6	31.6	27.6	27.6	31.0	29.0	31.7	29.8	27.0	29.4	1.9	6.4	fail
Cambodia B-008	30.7	32.6	32.8	31.8	33.5	32.8	28.9	30.5	31.9	30.9	31.5	31.5	30.8	1.1	3.5	fail
Cambodia B-067	31.3	31.1	31.3	27.5	31.6	34.1	29.3	28.4	29.8	26.1	30.0	32.6	29.3	2.1	7.3	fail
Cambodia PA-002	40.5	36.2	40.3	38.8	35.3	34.3	34.5	31.7	33.3	32.4	30.1	28.5	31.8	2.2	6.9	fail
Myanmar A-034	26.9	27.7	27.7	27.3	28.1	23.5	52.1	53.8	47.6	51.8	50.9	48.5	50.8	2.3	4.6	Fail
Myanmar A-038	12.5	11.6	12.6	13.0	14.1	15.1	85.4	84.1	83.3	81.7	85.2	83.6	83.9	1.3	1.6	pass
Myanmar B-007	39.9	38.1	42.5	40.3	39.5	42.3	49.5	49.7	63.4	55.7	50.7	50.7	53.3	5.5	10.2	Fail
Myanmar B-110	24.4	25.4	25.1	24.7	25.4	21.1	53.6	62.8	62.1	52.8	53.4	62.6	57.9	5.1	8.8	Fail

Table 2-2. 比較する Dr.Reddy's 製のサンプルの溶出試験結果

Serial No.	acid stage						buffer stage						acid stage Judge	% of Quantity %CV	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	buffer stage Judge		
	% of Quantity Table 1	% of Quantity Table 2	% of Quantity Table 3	% of Quantity Table 4	% of Quantity Table 5	% of Quantity Table 6	% of Quantity Table 1	% of Quantity Table 2	% of Quantity Table 3	% of Quantity Table 4	% of Quantity Table 5	% of Quantity Table 6								
個人輸入 13-002-OME-DRR-15-5	7.8	7.7	5.8	7.2	6.3	6.4	6.9	0.16	2.4	74	87.5	74	82.3	77.3	77.8	1.2	1.5	pass	pass	
Cambodia A-071	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90.5	94.0	93.7	88.4	92.5	93.6	2.2	2.4	pass	pass	
Cambodia B-056	-	-	-	-	-	-	-	-	-	92.0	89.7	86.2	89.3	92.4	90.3	2.2	2.5	pass	pass	
Cambodia B-122	-	-	-	-	-	-	-	-	-	86.2	90.1	89.7	93.6	87.9	95.9	3.6	4.0	pass	pass	
Cambodia B-125	-	-	-	-	-	-	-	-	-	94.2	92.2	92.4	90.5	93.7	93.3	1.3	1.4	pass	pass	
Myanmar PA-005	26.9	9.3	15.9	26.6	9.3	15.7	17.3	7.9	45.6	60.1	65.2	61.7	65.1	61.7	62.3	2.3	3.7	Fail	Fail	
Myanmar A-001	9.8	5.9	7.5	9.3	6.9	7.4	7.8	1.5	19.1	73.8	79.3	71.4	72.4	71.1	70.8	3.9	5.4	Pass	pass	
Myanmar A-015	14.3	9.3	16.8	15.2	15.9	9.7	13.5	3.2	23.9	56.6	70.7	55.2	54.5	48.1	74.7	60.0	10.4	Fail	fail	
Myanmar A-039	9.5	8.5	14.7	14.6	13.1	14.5	12.5	2.8	22.1	73.9	77.7	62.1	75.0	60.7	60.8	8.0	11.6	Fail	Fail	
Myanmar A-050	10.5	9.2	20.2	17.3	17.9	24.3	16.6	5.8	34.9	75.3	75.8	60.7	73.7	63.2	74.1	70.5	6.7	9.5	Fail	Fail
Myanmar A-061	9.9	9.5	9.5	9.1	9.9	9.9	9.6	0.3	3.5	76.8	68.0	70.6	76.9	71.1	76.5	73.3	3.9	5.3	Fail	Fail
Myanmar A-065	9.2	9.2	9.1	9.8	7.0	7.4	8.6	1.1	13.3	72.5	72.1	67.3	67.6	73.4	72.5	70.9	2.7	3.8	Fail	Fail
Myanmar A-101	8.9	12.5	9.4	14.3	11.1	14.1	11.7	2.3	19.8	77.6	69.5	77.7	55.7	66.9	53.7	66.9	10.4	15.5	Fail	Fail
Myanmar A-106	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	0.0	0.0	69.0	73.1	66.6	71.7	67.5	72.5	70.1	2.8	3.9	Fail	Fail
Myanmar A-107	4.8	4.7	4.6	4.5	4.6	4.4	4.6	0.1	3.3	18.3	19.5	17.9	18.5	18.9	18.3	18.6	0.6	3.0	Fail	Fail
Myanmar A-114	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	0.0	0.0	69.4	67.9	75.2	67.4	67.6	72.5	70.0	3.2	4.5	Fail	Fail
Myanmar PB-003	9.0	8.9	8.9	5.7	3.4	5.1	6.8	2.4	35.4	30.7	34.4	26.5	54.9	71.2	57.6	45.9	17.9	39.0	Fail	Fail
Myanmar B-006	5.8	2.9	5.3	9.1	8.8	8.7	6.8	2.5	37.1	54.7	72.7	57.1	31.1	34.2	27.9	46.3	17.9	38.7	Fail	Fail
Myanmar B-008	14.4	13.3	14.5	14.4	8.4	11.0	12.7	2.5	19.6	70.3	67.7	73.1	72.3	77.4	74.8	72.6	3.4	4.7	Fail	Fail
Myanmar B-013	16.5	15.9	8.5	15.0	10.6	15.9	13.7	3.4	24.4	50.2	47.5	80.7	58.6	68.2	56.9	60.4	12.3	20.4	Fail	Fail
Myanmar B-036	8.8	7.6	1.0	1.2	0.9	8.0	4.6	3.9	85.4	78.3	70.7	78.4	69.3	68.3	66.6	71.9	5.1	7.1	Fail	Fail
Myanmar B-054	22.8	26.4	28.2	24.0	25.3	27.4	25.7	2.1	8.0	31.4	32.1	35.5	31.8	73.9	73.2	46.3	21.2	45.7	Fail	Fail
Myanmar B-106	12.4	7.6	14.8	20.7	19.3	20.7	15.9	5.3	33.1	49.7	47.1	79.3	48.8	77.9	77.0	63.3	16.2	25.6	Fail	Fail

Table 3. 品質試験結果 (2010-2012)

		Pass(%)	Fail(%)
2010	Cefixime	78.3	21.7
	Clarithromycin	47.9	52.1
	Sulfamethoxazole/Trimethoprim	68.3	32.7
	Omeprazole	20.9	79.1
	Sildenafil	67.6	32.4
2011	Cimetidine	63.9	38.3
	Clarithromycin	64	36
	Sulfamethoxazole/Trimethoprim	61.1	38.8
	Sildenafil	82.4	6.7
2012	Amlodipine	91.1	8.9
	Ceftriaxone	72.4	27.6
	Esomeprazole	44.4	53.7
	Rabeprazole	100	0

Table 4. Cipla 社製の製品の製造販売元住所

サンプリング地	製品名	製造者 名称・住所	販売者 名称、住所
個人輸入	Omecip	Tirupati Medicare Limited, Near Fire Station, Nahan Road, Paonta Sahib, Dist.Simour, 173 025 (H.P.)	Cipla LTD. Mumbai Central, Mumbai 400 008
Cambodia	LOMAC-20	Cipla LTD. ¹⁾ INDIA	
Myanmar	LOMAC-20	Cipla LTD. ¹⁾ Mumbai Central Mumbai 400 008	

1) 製造者か販売者が記載なし

Table 5. Dr.Reddy's 製の製品の製造販売元住所

サンプリング地	製品名	製造者 名称・住所
個人輸入	OMEZ	Dr.Reddy's LABORATORIES LTD Village Mauja Thana, Baddi-173 205 Dist.Solan,(HP).
Cambodia	OMEZ	Dr.Reddy's LABORATORIES LTD Survey No 42,45&46 Bachupally-500 072A.P.,INDIA
Myanmar	OMEZ	Dr.Reddy's LABORATORIES LTD Survey No 42,45&46 Bachupally-500 090,A.P.,INDIA

Figure 1-1. 比較する Cipla 製のサンプルの写真 (表)



Figure 1-2. 比較する Cipla 製のサンプルの写真 (裏)



※sample code: Cambodia: B-067, Myanmer: B110, 個人輸入: 13-005-OME-CIP-100-1

Figure 2-1. 比較する Dr.Reddy's 製のサンプルの写真 (表)



Figure 2-2. 比較する Dr.Reddy's 製のサンプルの写真 (裏)



※sample code: Cambodia: B-125, Myanmar: B-054, 個人輸入: 13-002-OME-DRR-15-5

Figure 3. 時間経過に伴うオメプラゾールのピーク

Figure 3-1. 0 min

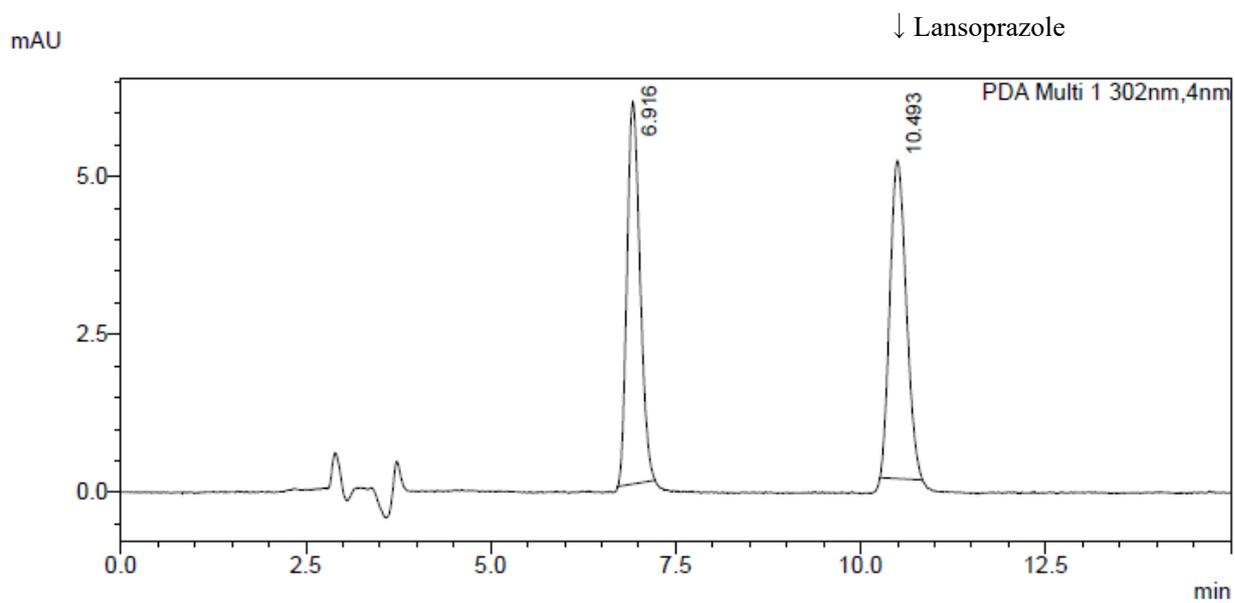


Figure 3-2. 1 min

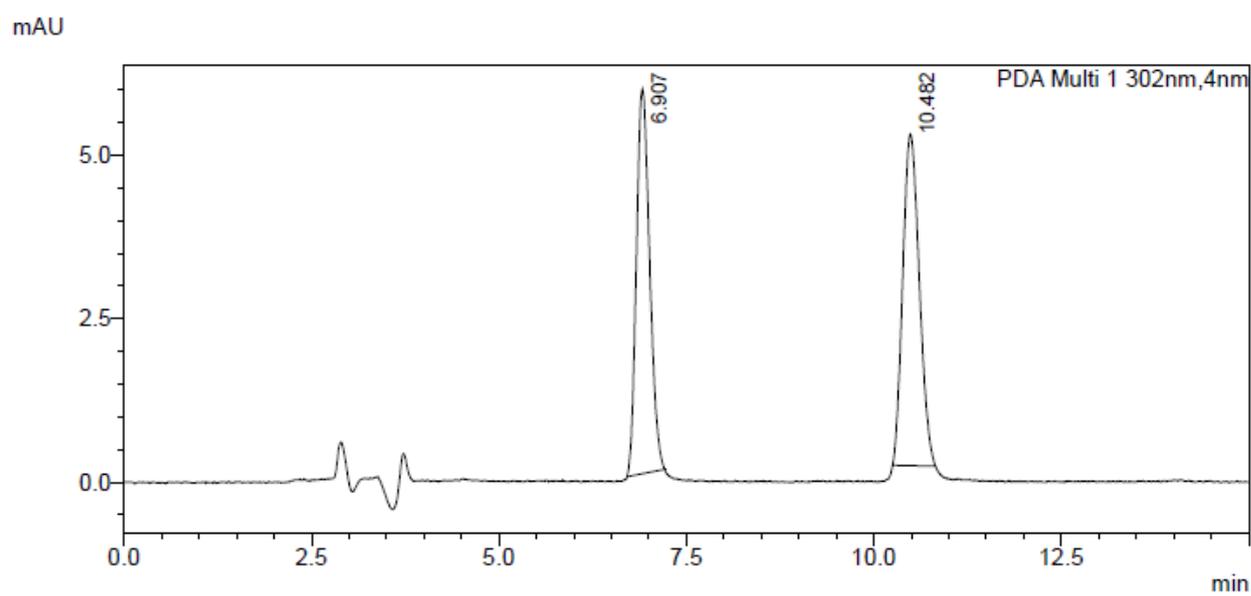


Figure 3-3. 3 min

mAU

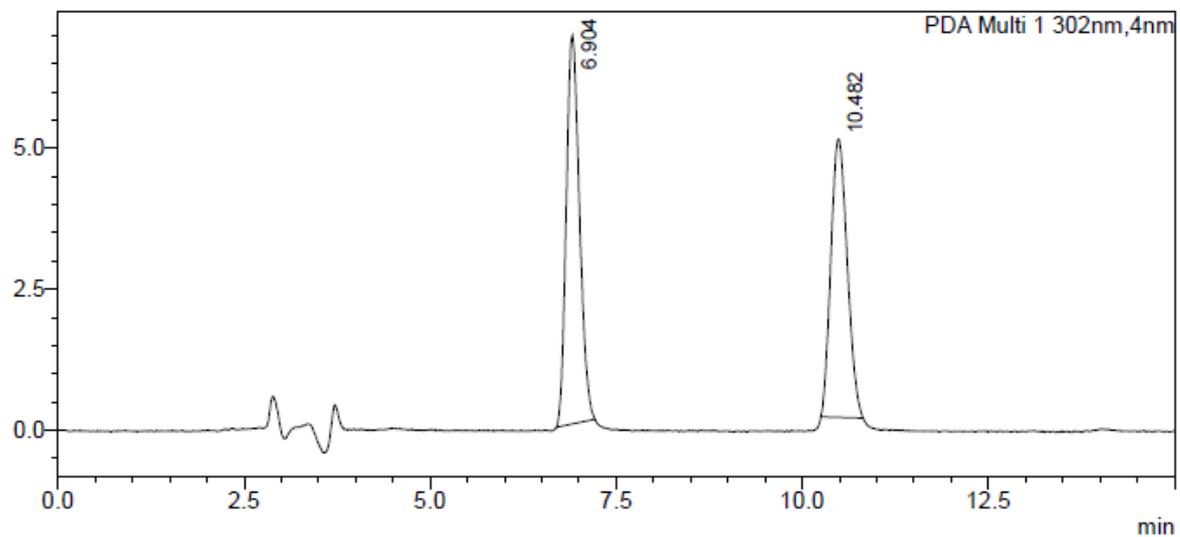


Figure 3-4. 5 min

mAU

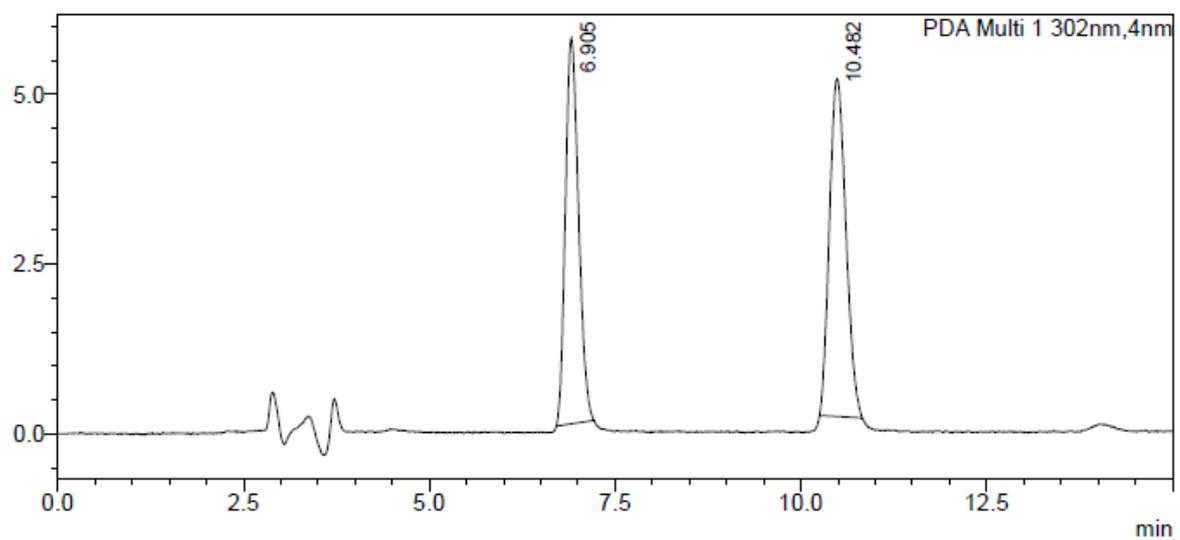


Figure 3-5. 10 min

mAU

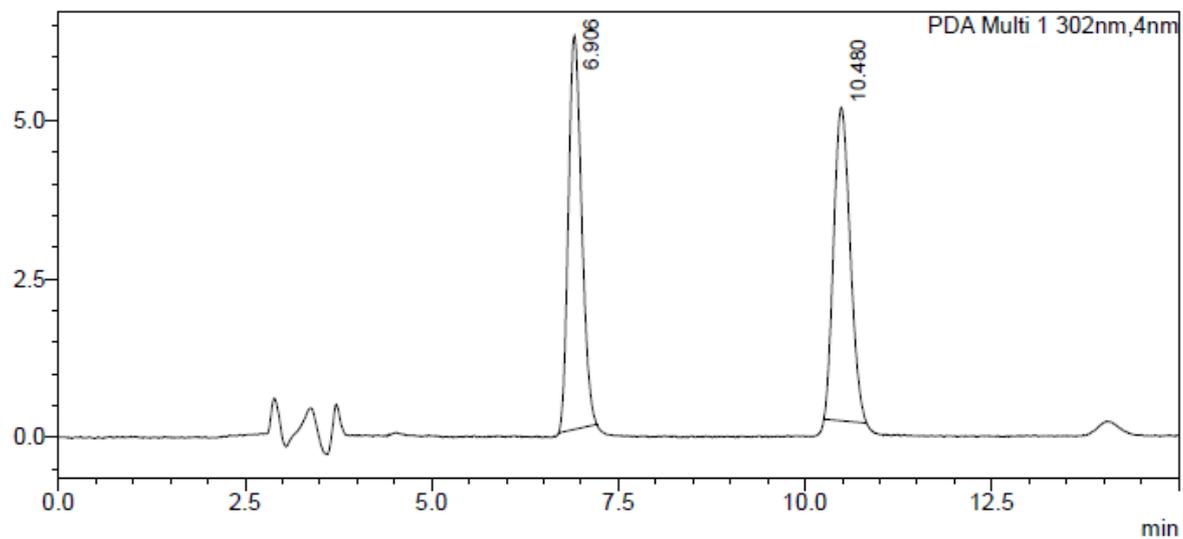


Figure 3-6. 30 min

mAU

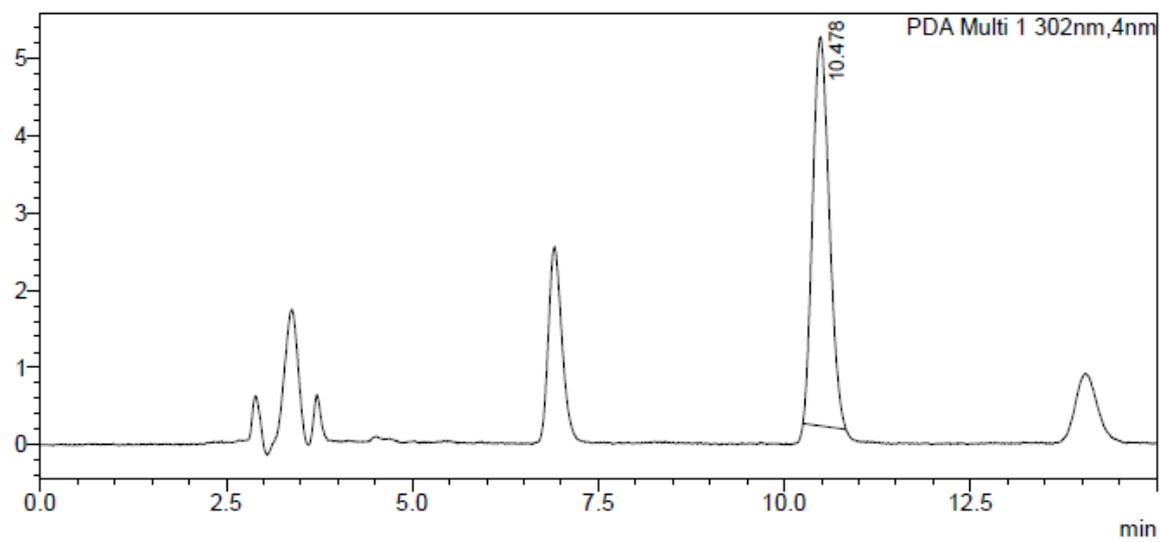


Figure 3-7. 60 min

mAU

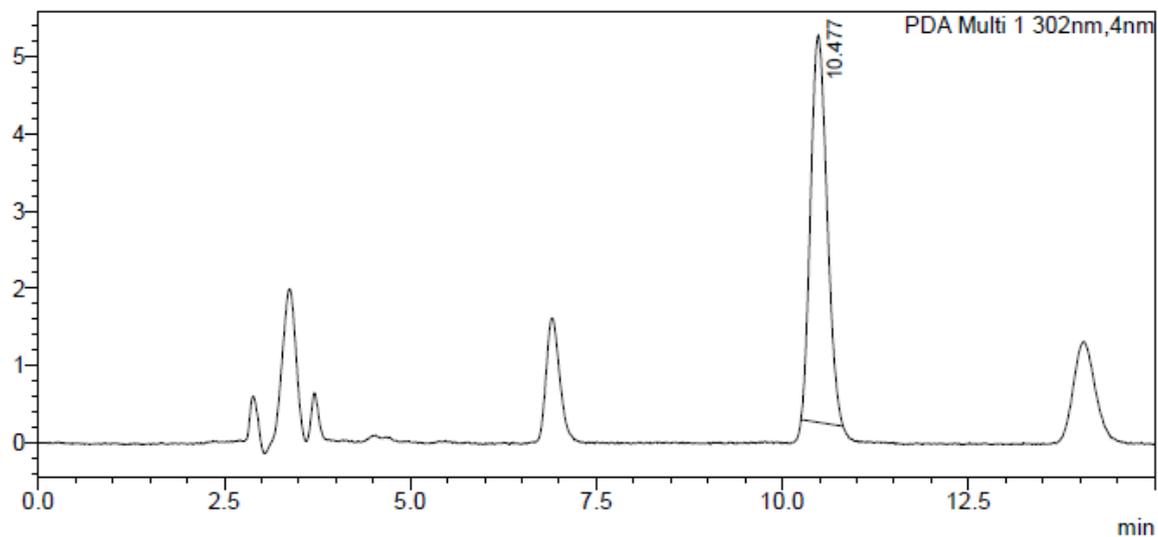


Figure 3-8. 90 min

mAU

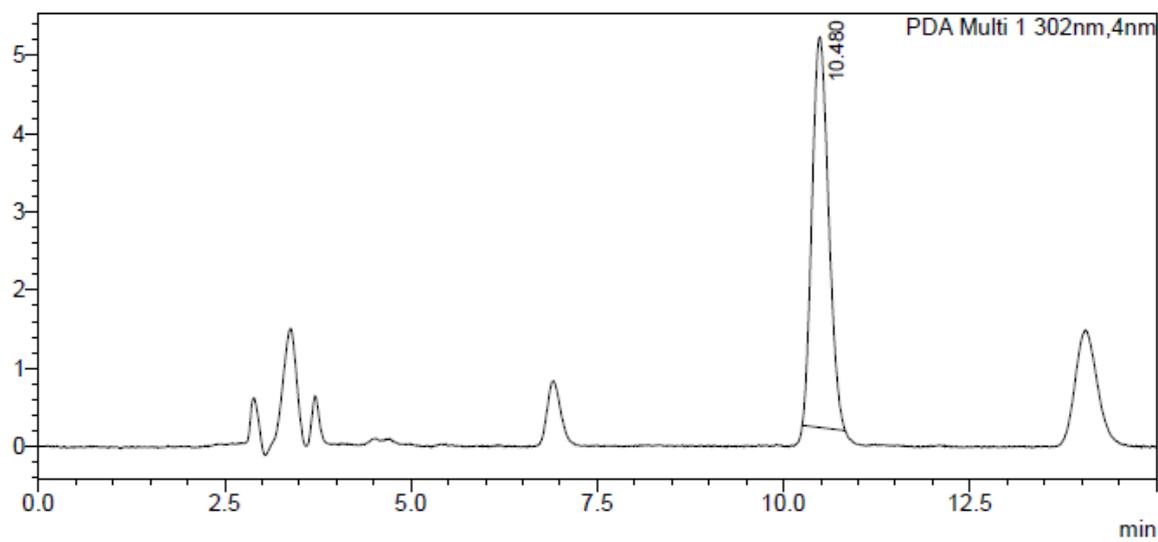


Figure 3-9. 120 min

mAU

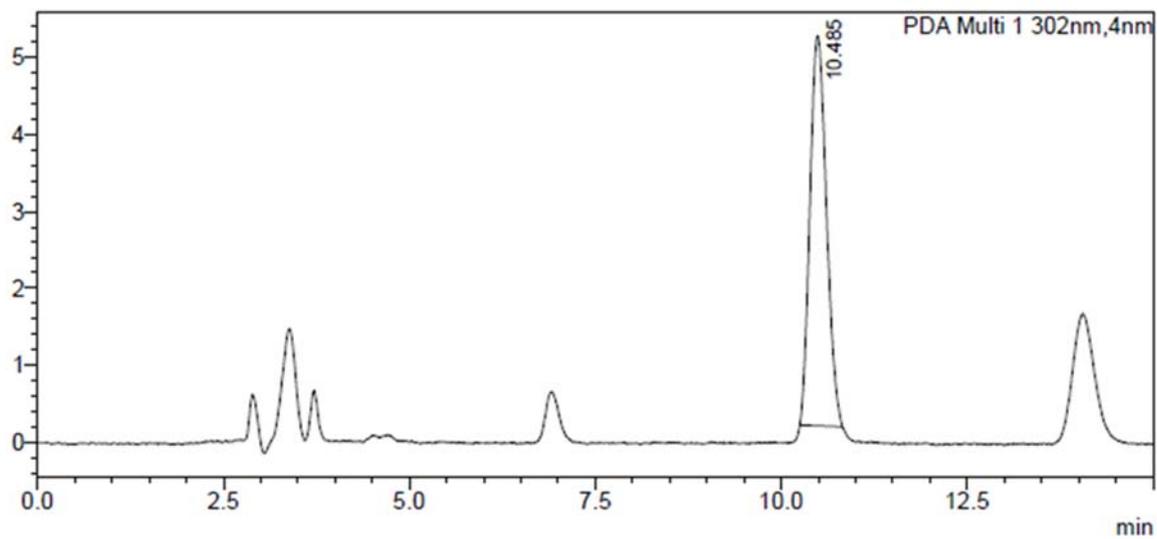


Figure 4. Dr.Reddy's 製サンプル溶出プロファイル

Figure 4-1. 13-002-OME-DRR-15-5 (個人輸入 2013)

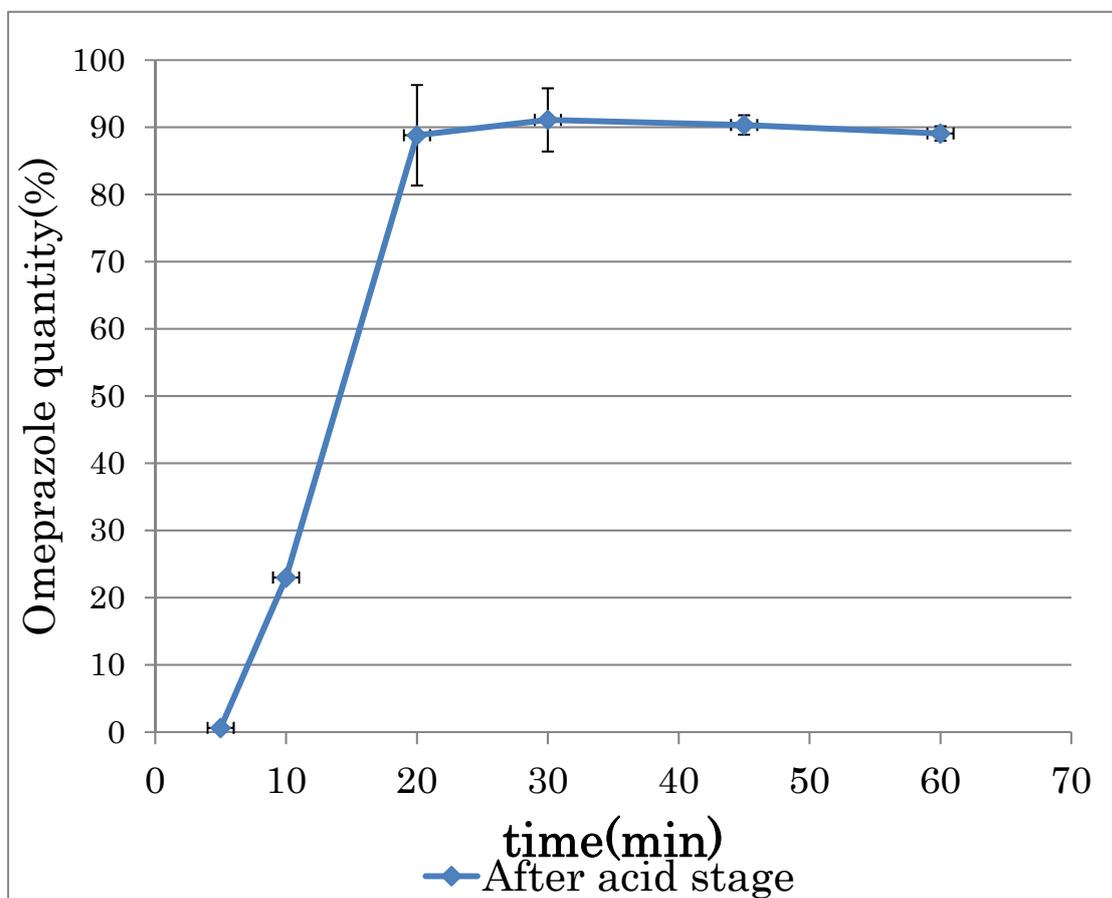


Figure 4-2. B-054 (Myanmar 2014)

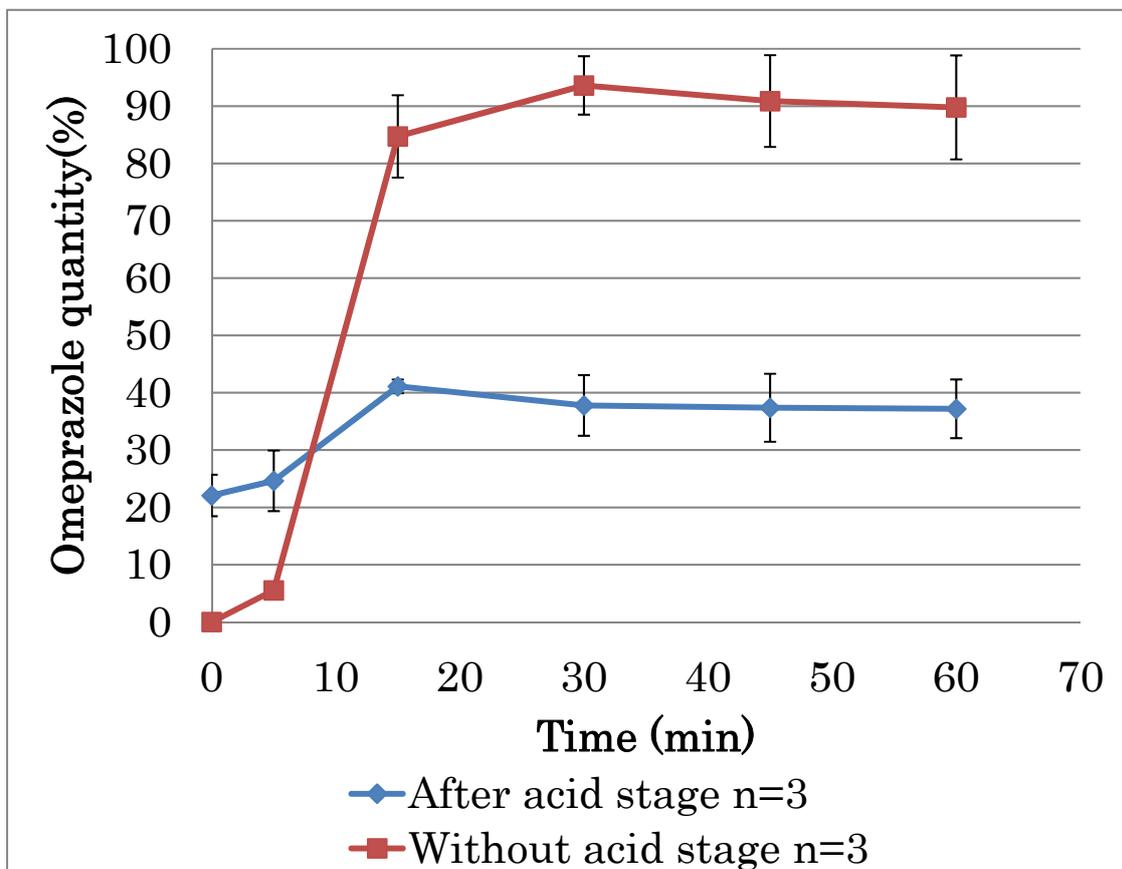


Figure 5. Cipla 製サンプル溶出プロファイル

Figure 5-1. 13-005-OME-CIP-100-1 (個人輸入)

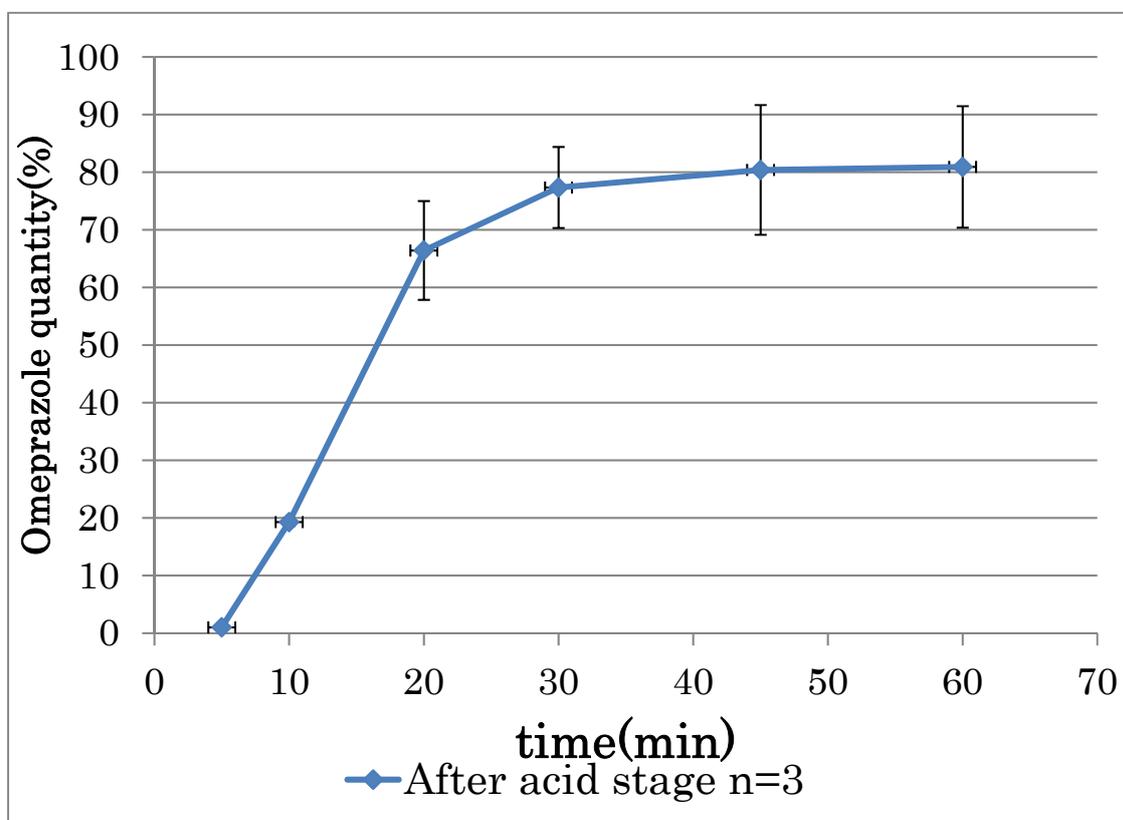


Figure 5-2. B-110 (Myanmar 2014)

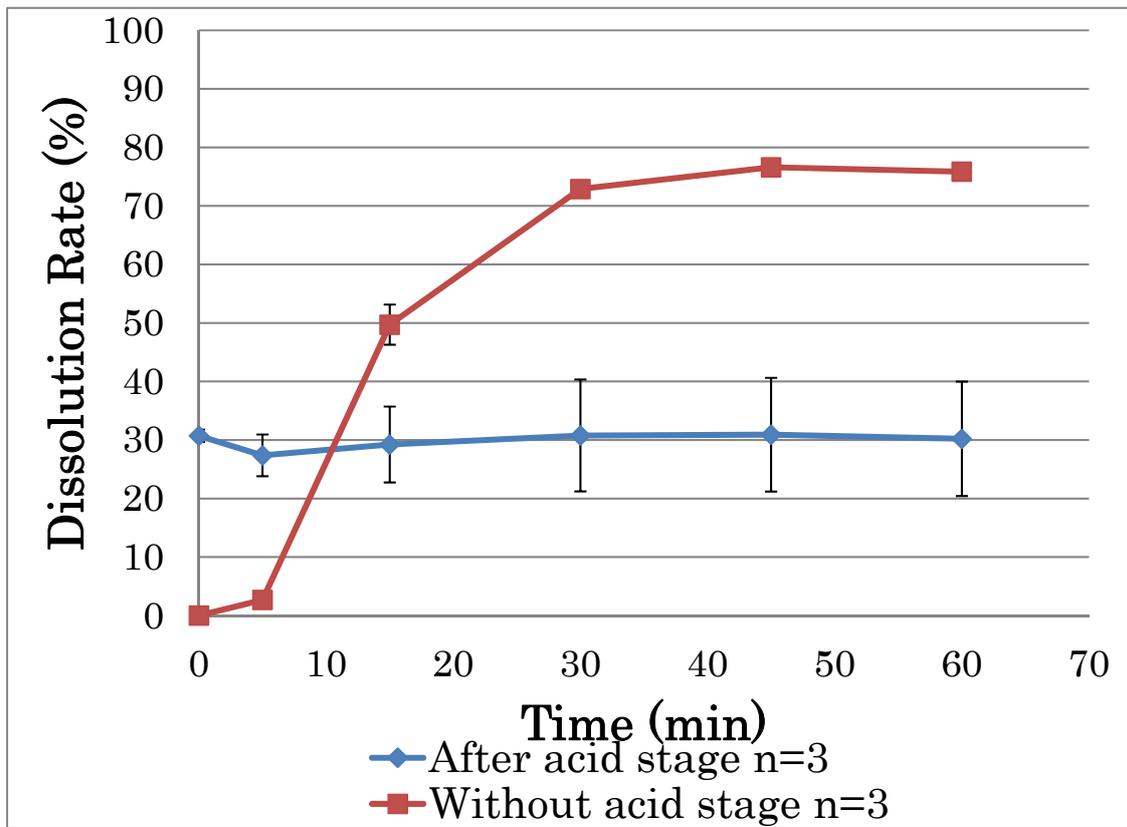


Figure 5-3. A144 (Cambodia 2010)

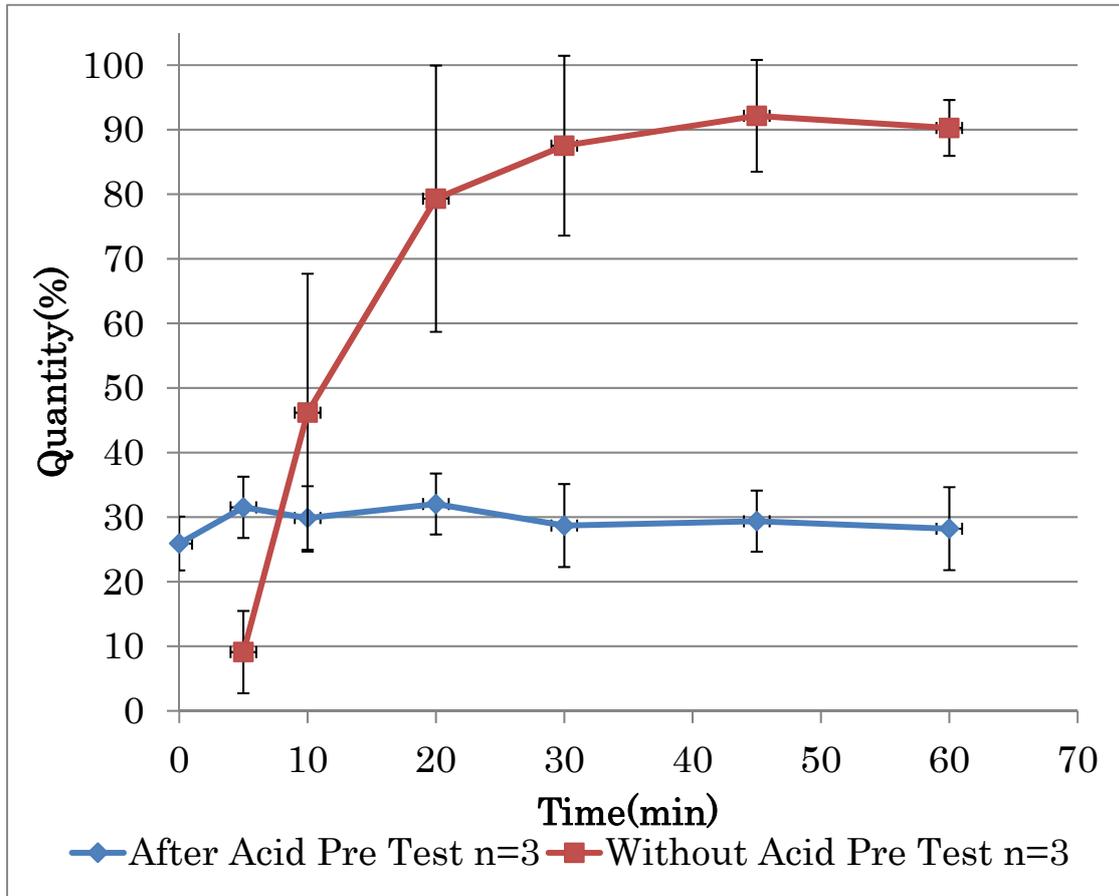


Figure 6-1. Cipla 製の個人輸入サンプルの酸性条件における HPLC ピーク (13-005-OME-CIP-100-1 : 溶出試験適合)

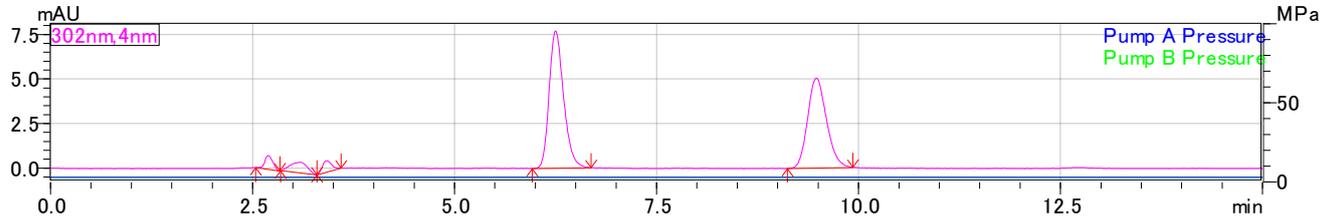


Figure 6-2. Cipla 製のカンボジア流通サンプルの酸性溶出試験終了時 (45 min) における HPLC ピーク (B-067 : 溶出試験不適合)

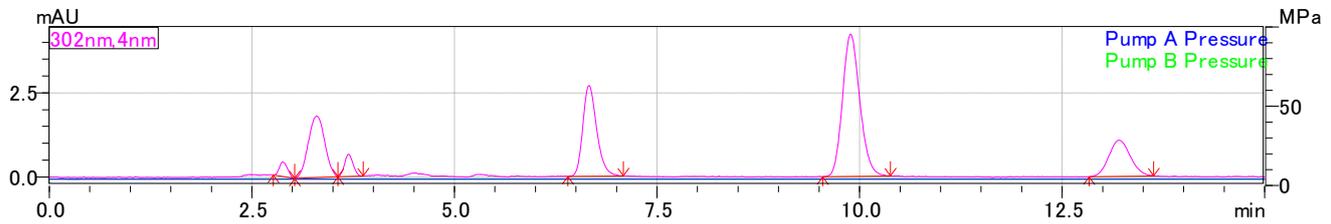


Figure 6-3. Cipla 製のミャンマー流通サンプルの酸性溶出試験終了時 (45 min) における HPLC ピーク (B-110 : 溶出試験不適合)

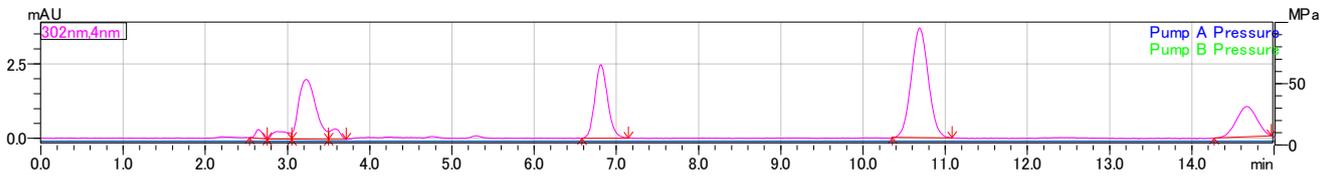


Figure 7-1. Dr.Reddy's 製ミャンマー流通 溶出試験適合サンプル (A-001) の HPLC ピーク

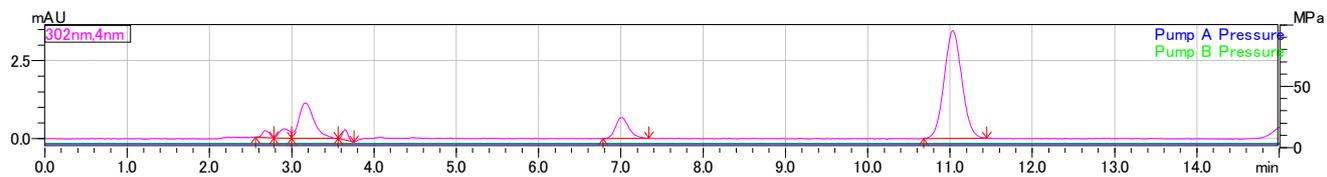


Figure 7-2. Dr.Reddy's 製 ミャンマー流通酸性溶出試験不適合サンプル (B-008) の HPLC ピーク

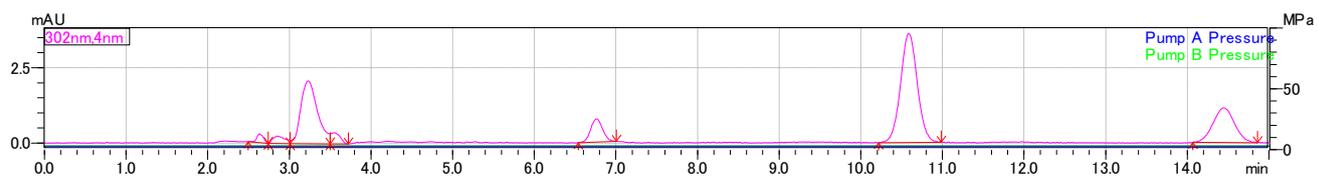


Figure 7-3. Dr.Reddy's 製個人輸入サンプル (13-002-OME-DRR-15-5) の HPLC ピーク

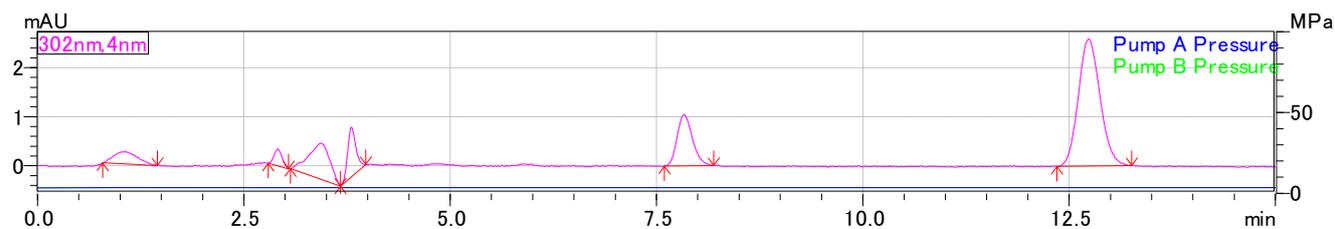


Figure 8. 赤外分光スペクトル

Figure 8-1. 13-002-OME-DRR-15-5 (個人輸入)

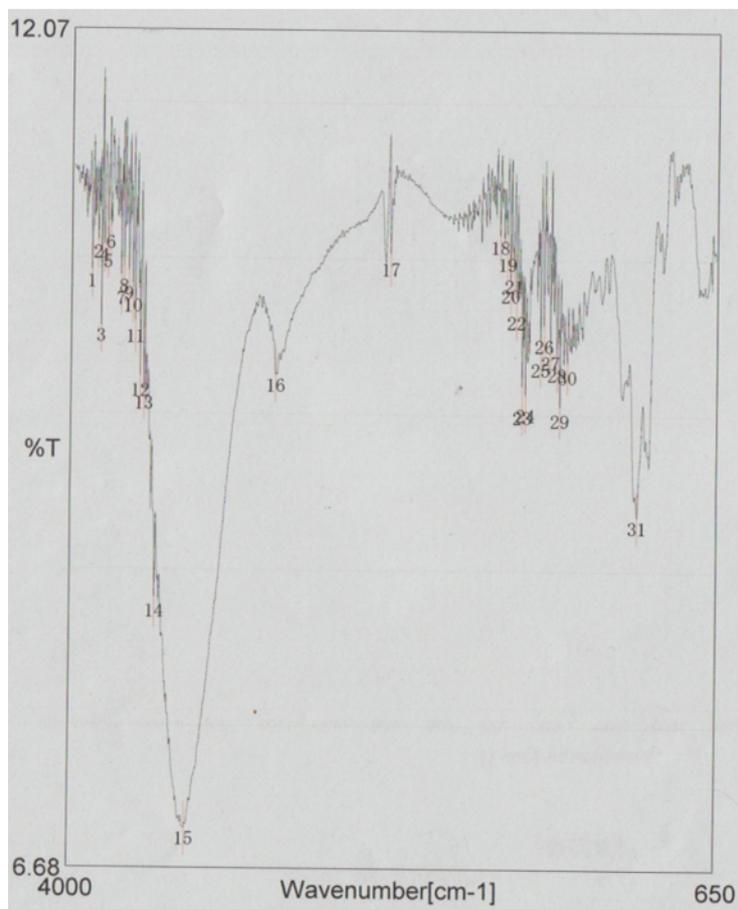
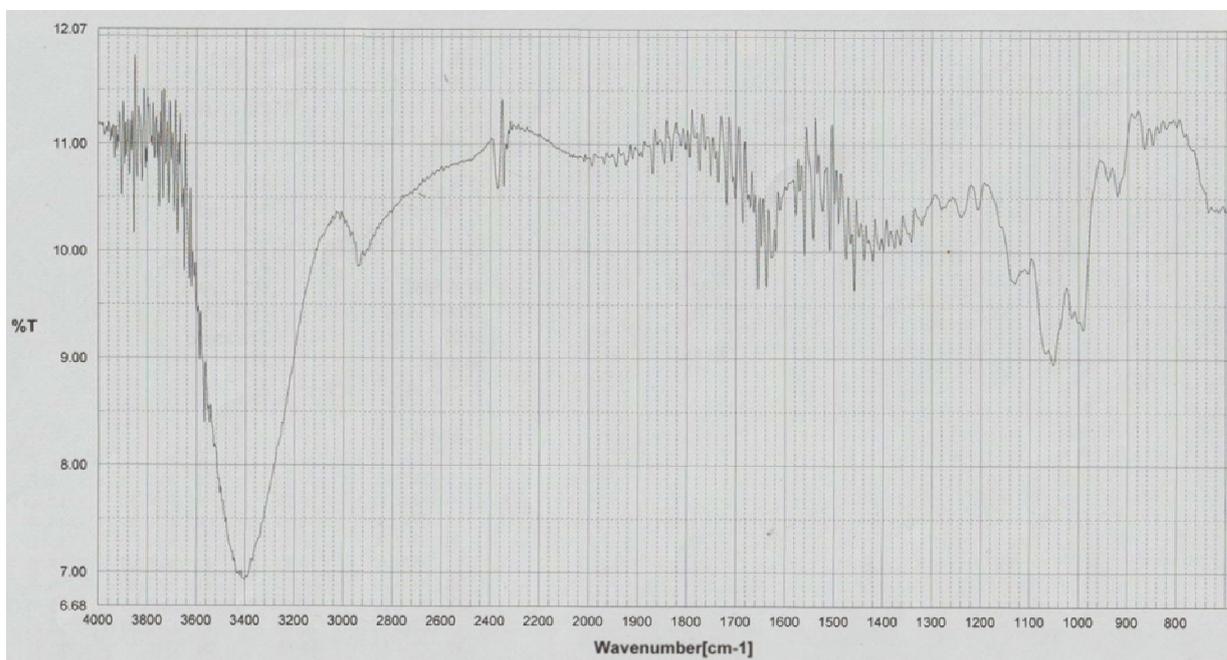


Figure 8-2. PA-005 (Myanmar 2014)

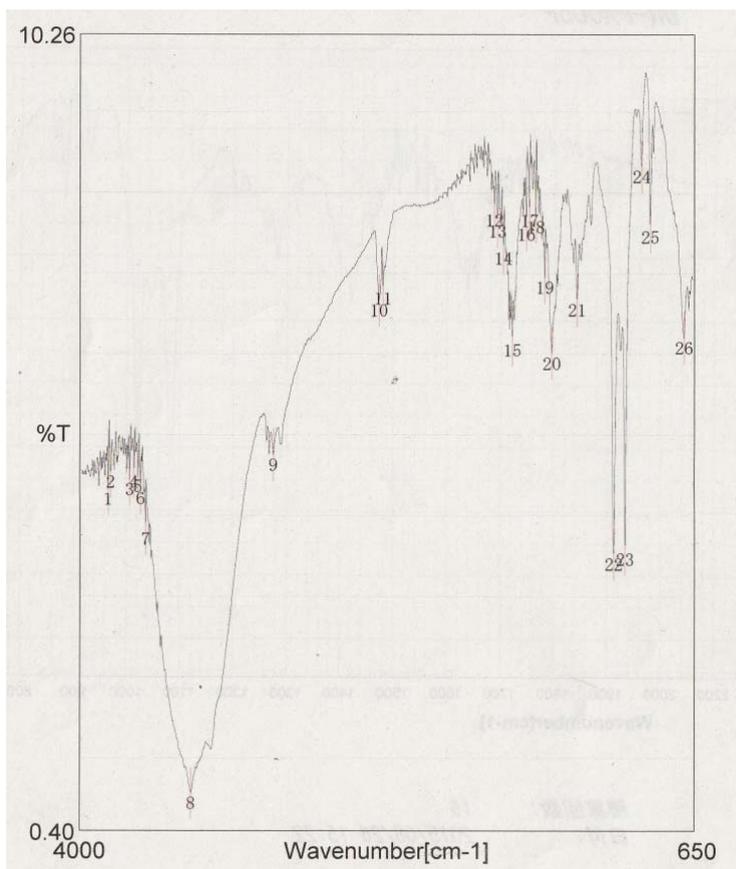
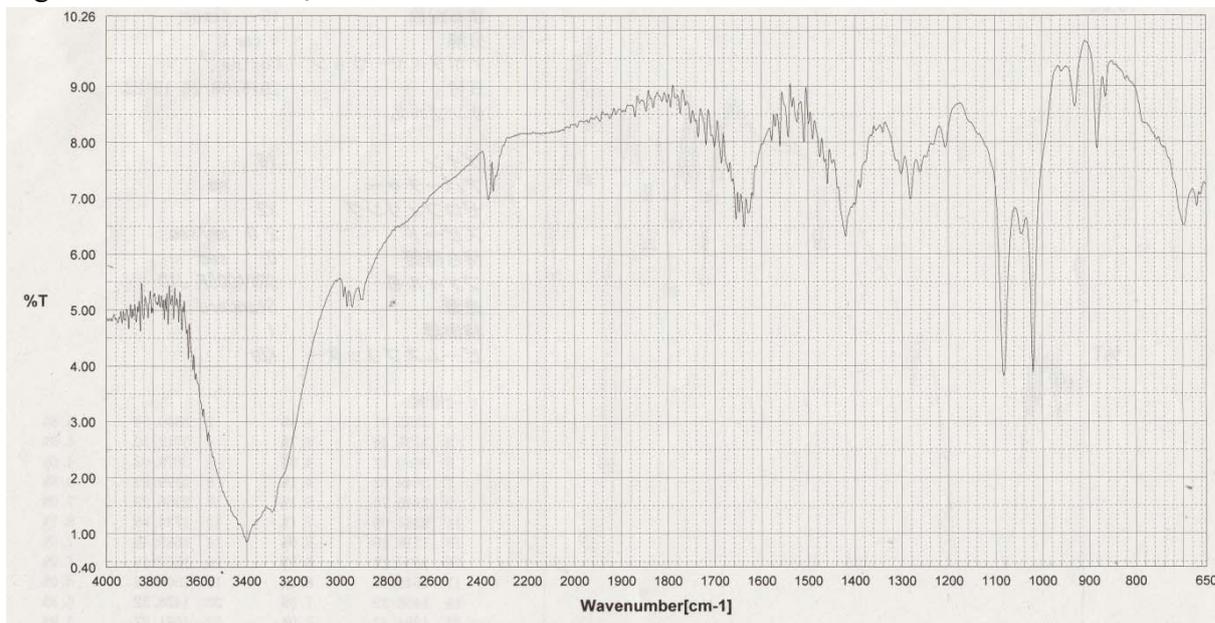


Figure 8-3. 13-005-OME-CIP-100-1 (個人輸入)

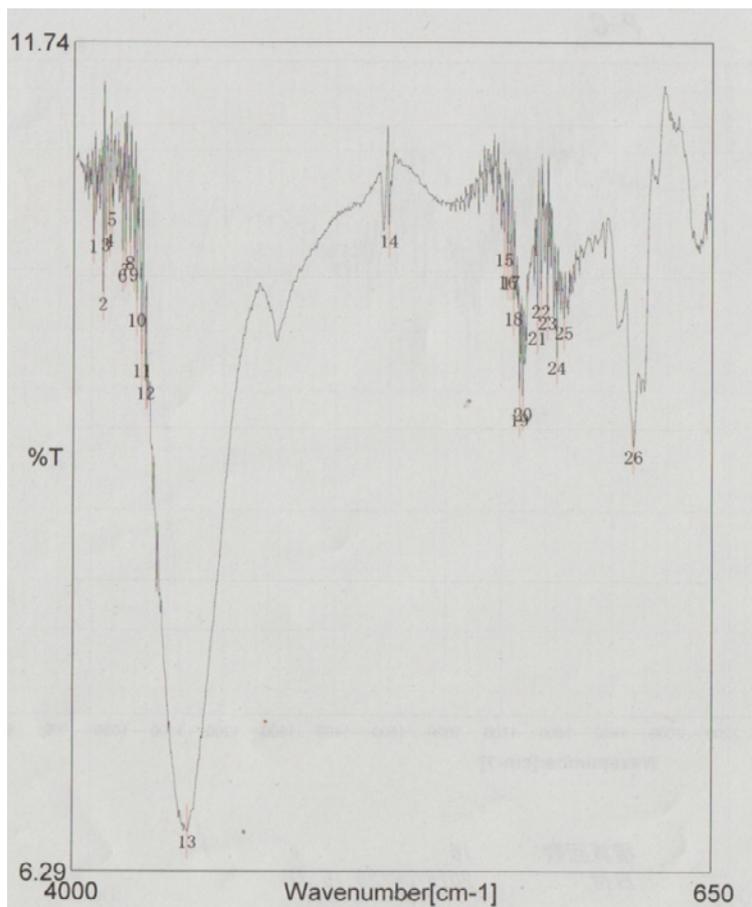
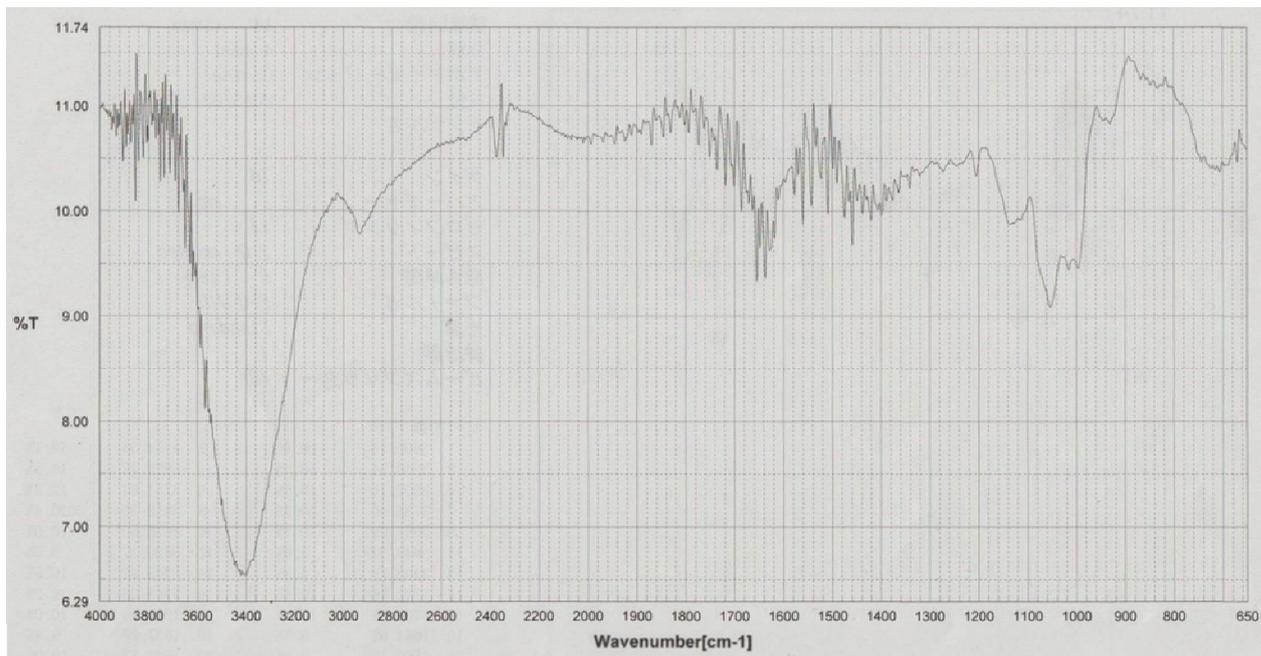


Figure 8-4. B-067 (Cambodia 2010)

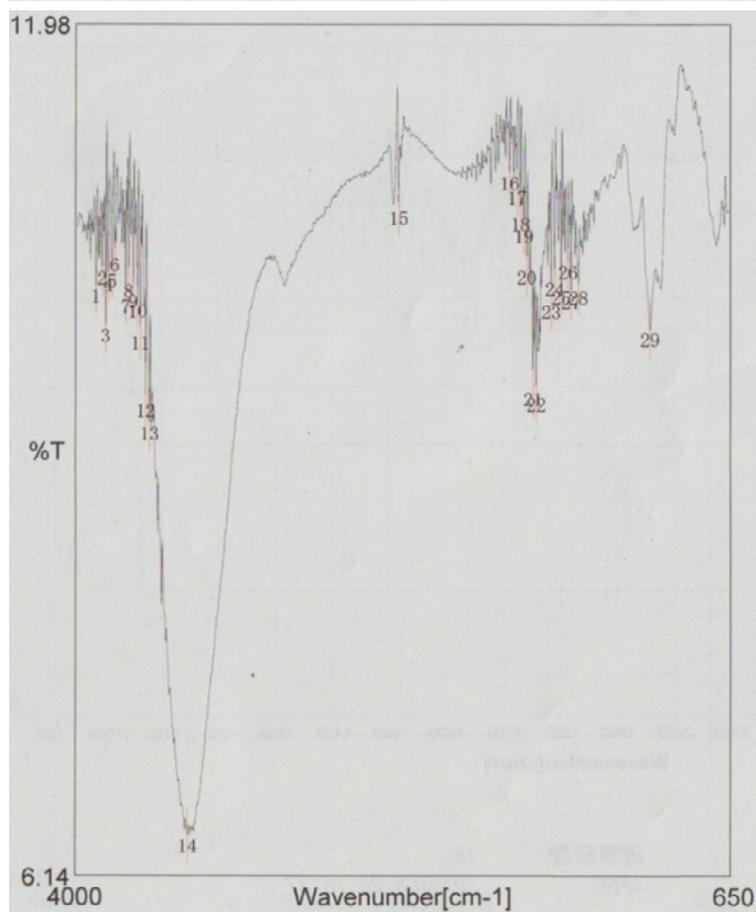
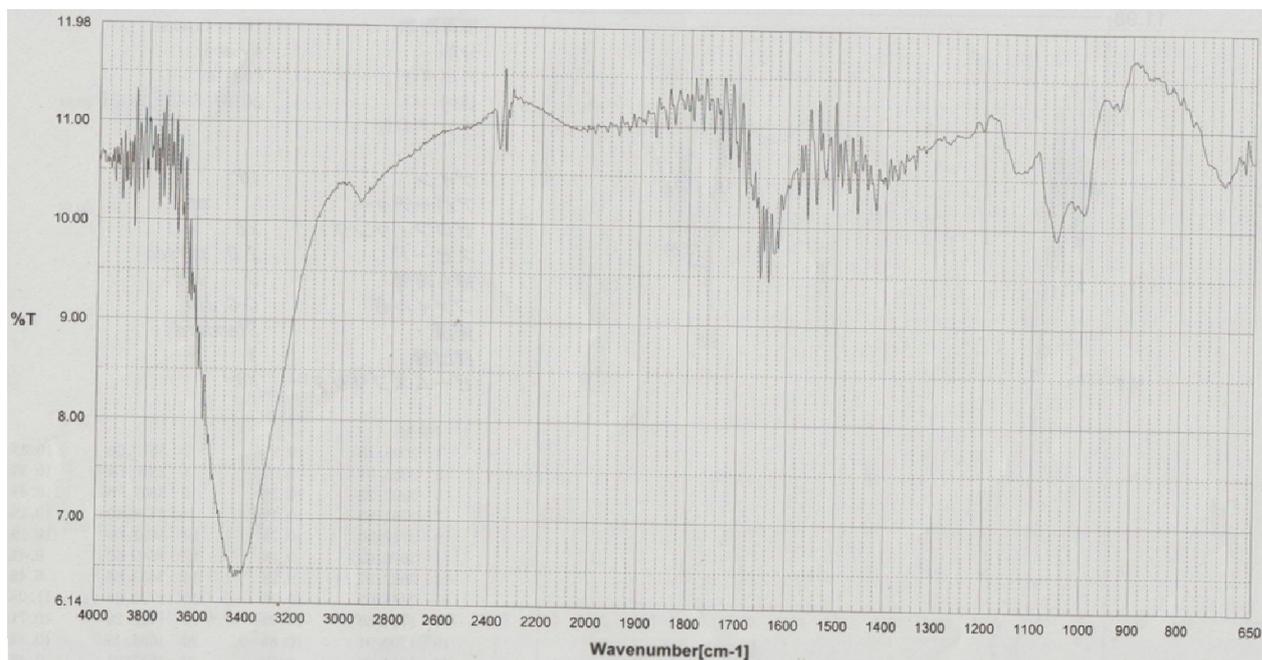


Figure 9. ラマン散乱スペクトル

Dr.Reddy's

Figure 9-1. 13-002-OME-DRR-15-5 (個人輸)

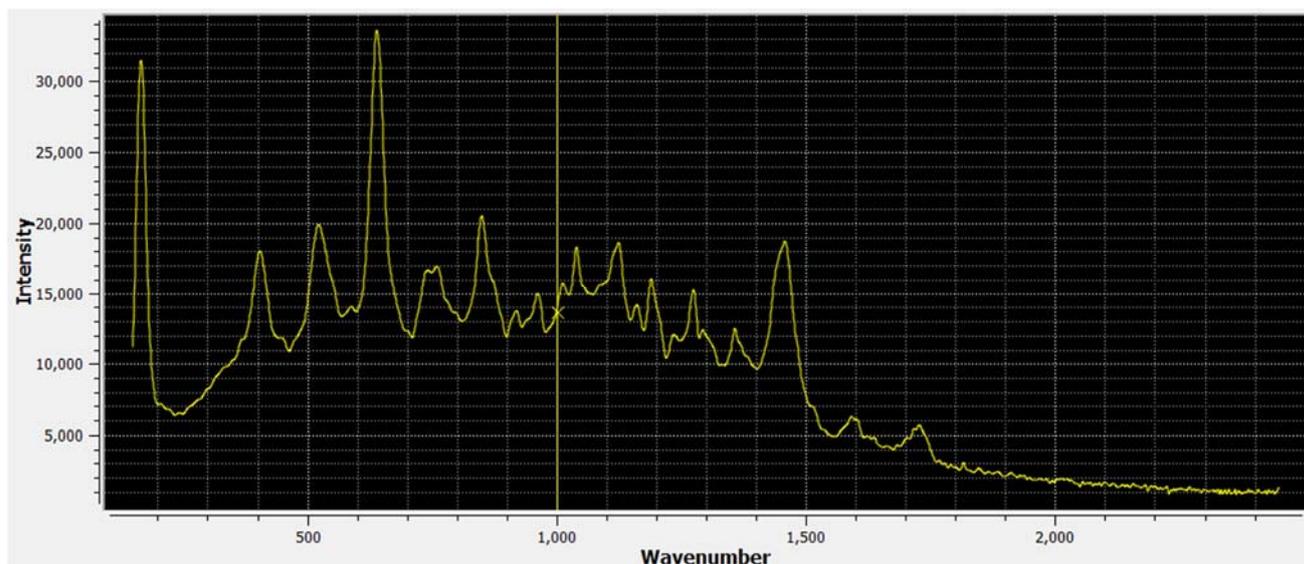


Figure 9-2. PA-005 (Myanmar 2014)

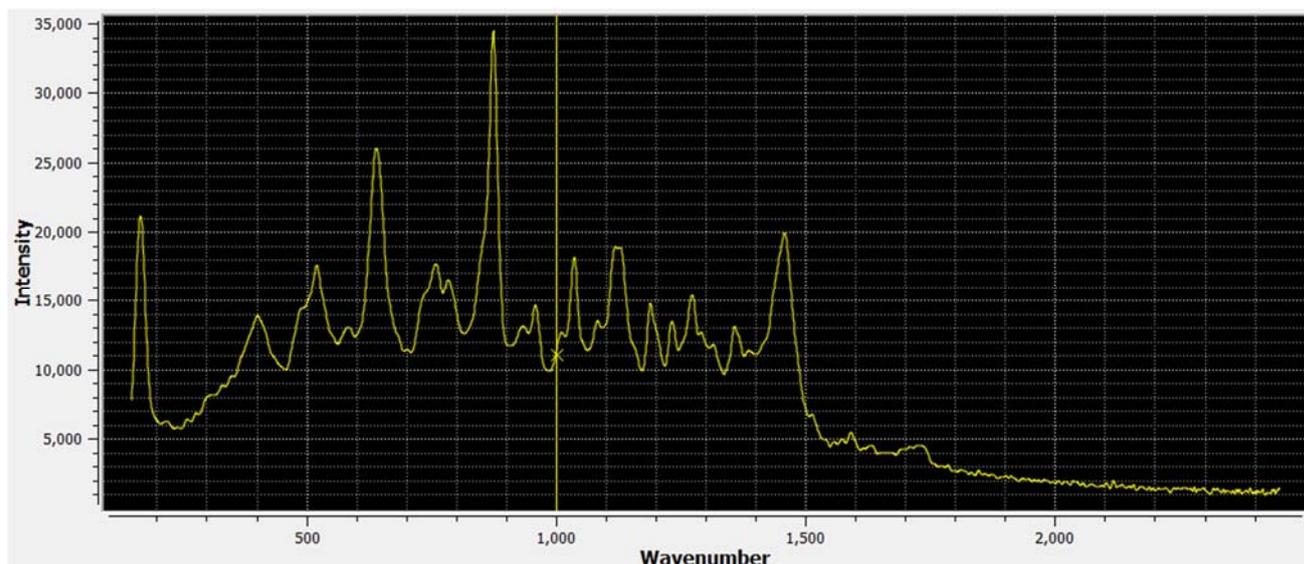
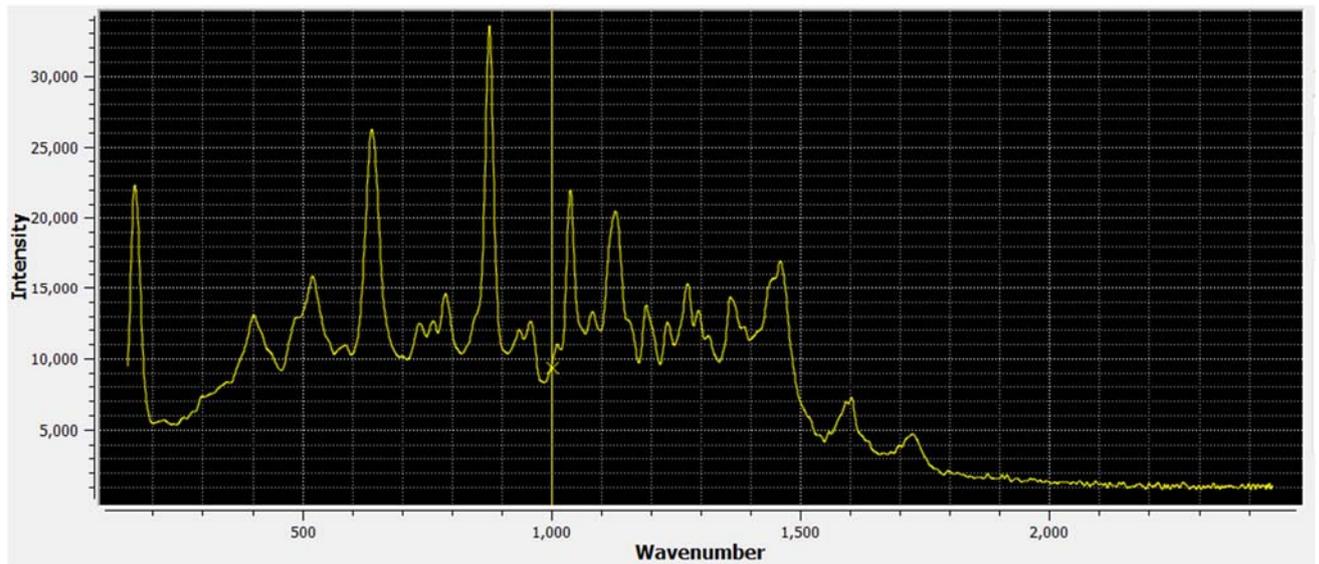


Figure 9-3. B-125 (Cambodia 2010)



CIPLA

Figure 9-4. 13-005-OME-CIP-100-1 (個人輸入)

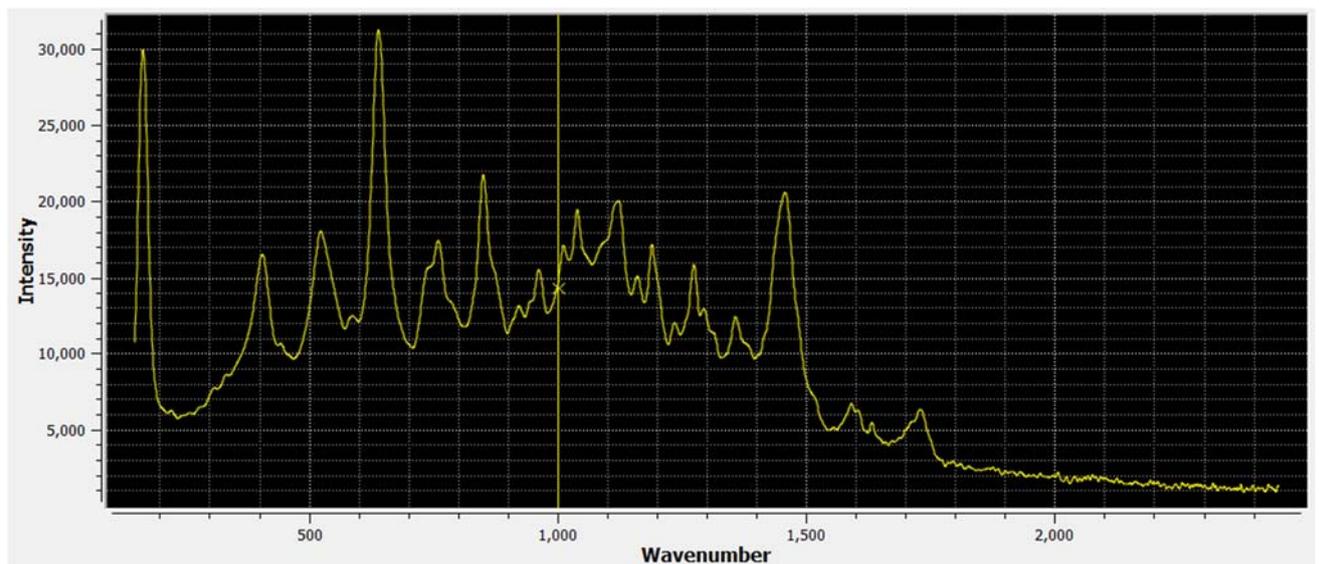


Figure 9-5. B-110 (Myanmar 2014)

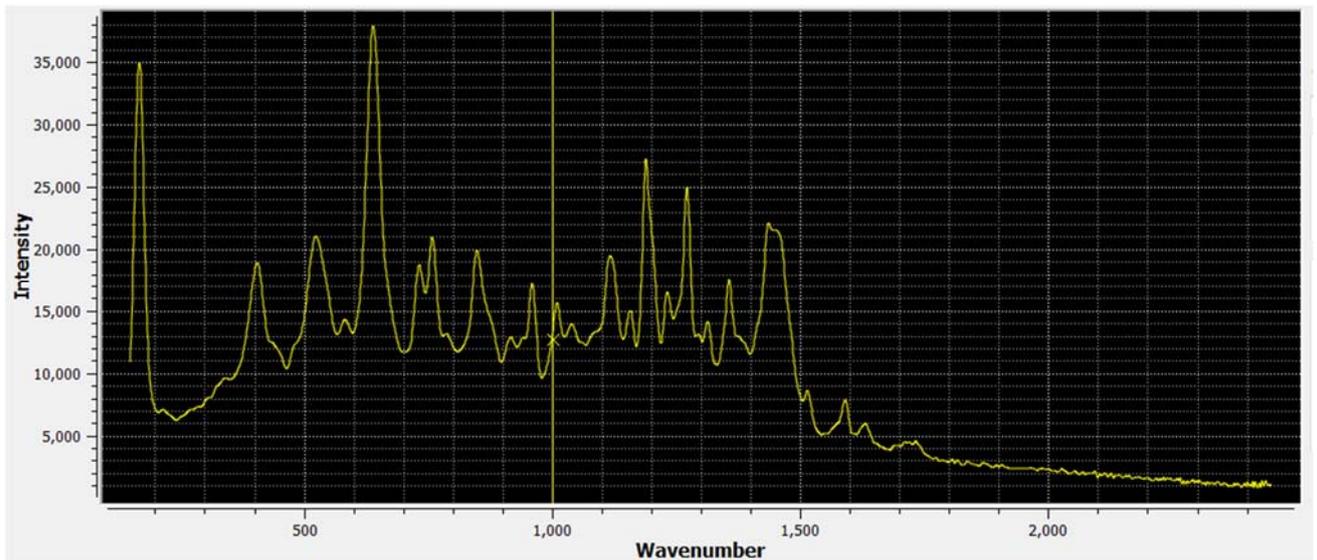


Figure 9-6. B-067 (Cambodia 2010)

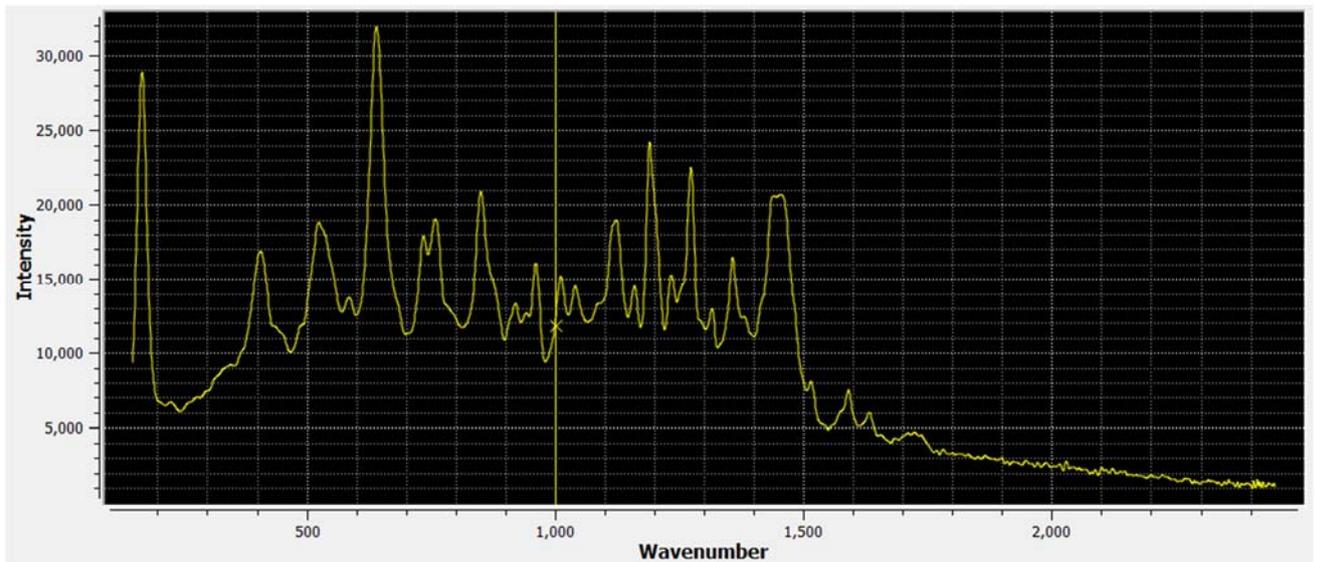


Figure 10. Dr.Reddy's 製ラマンスペクトル比較

Figure 10-1. B-054 (Myanmar, 黒字) vs 13-002-OME-DRR-15-5 (個人輸入, 赤字): 類似率 62%

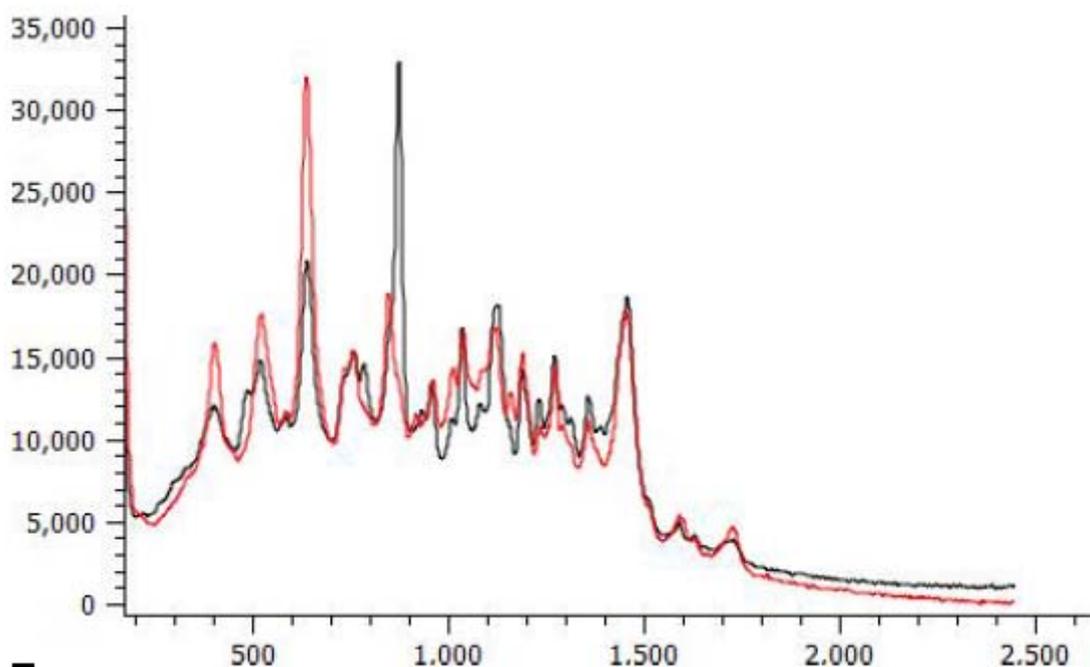


Figure 10-2. 13-002-OME-DRR-15-5 (個人輸入, 黒字) vs B-125 (Cambodia, 赤字): 類似率 68%

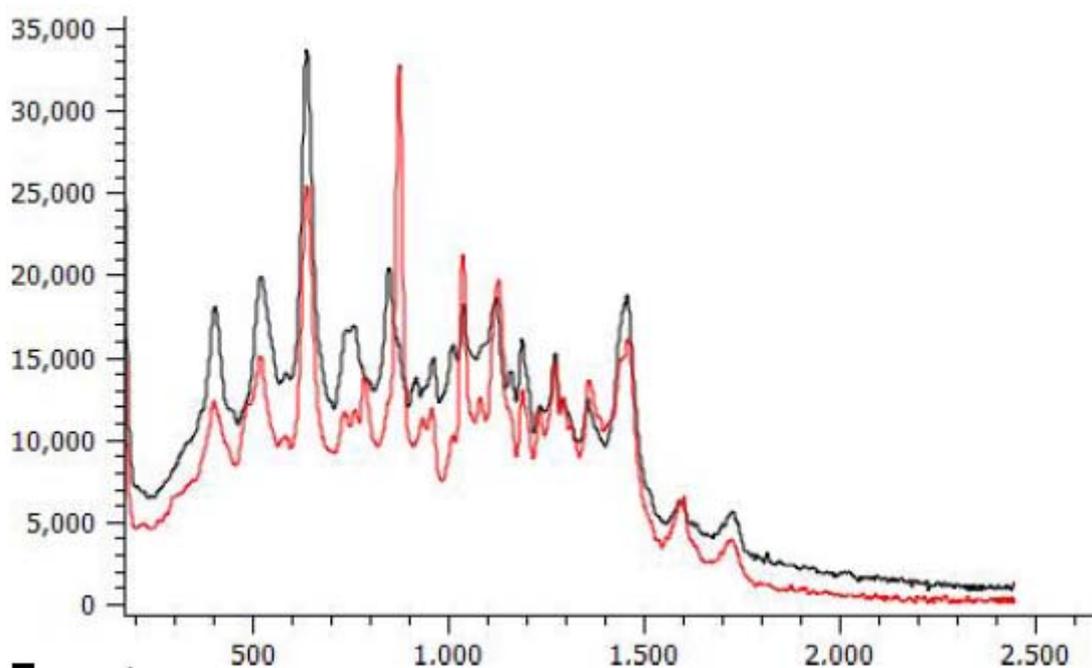


Figure 10-3. B-054 (Myanmar, 黒字) vs B-125 (Cambodia, 赤字) : 類似率 94%

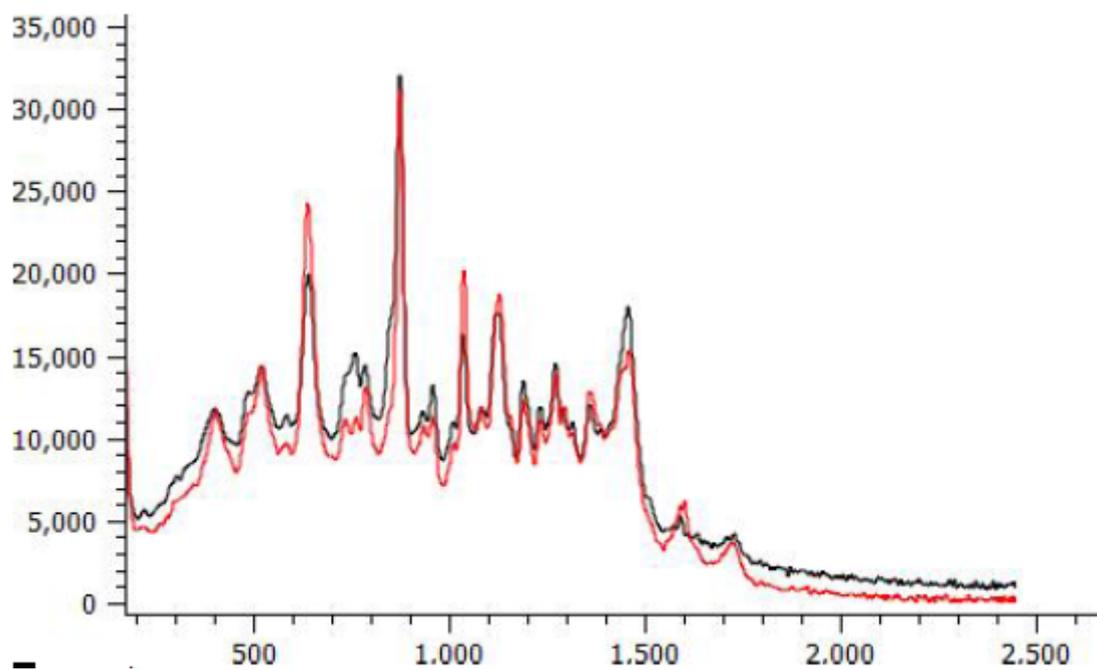


Figure 11. CIPLA 製ラマンスペクトル比較

11-1. B-110 (Myanmar, 黒字) vs 13-005-OME-CIP-100-1 (個人輸入, 赤字): 類似率 94%

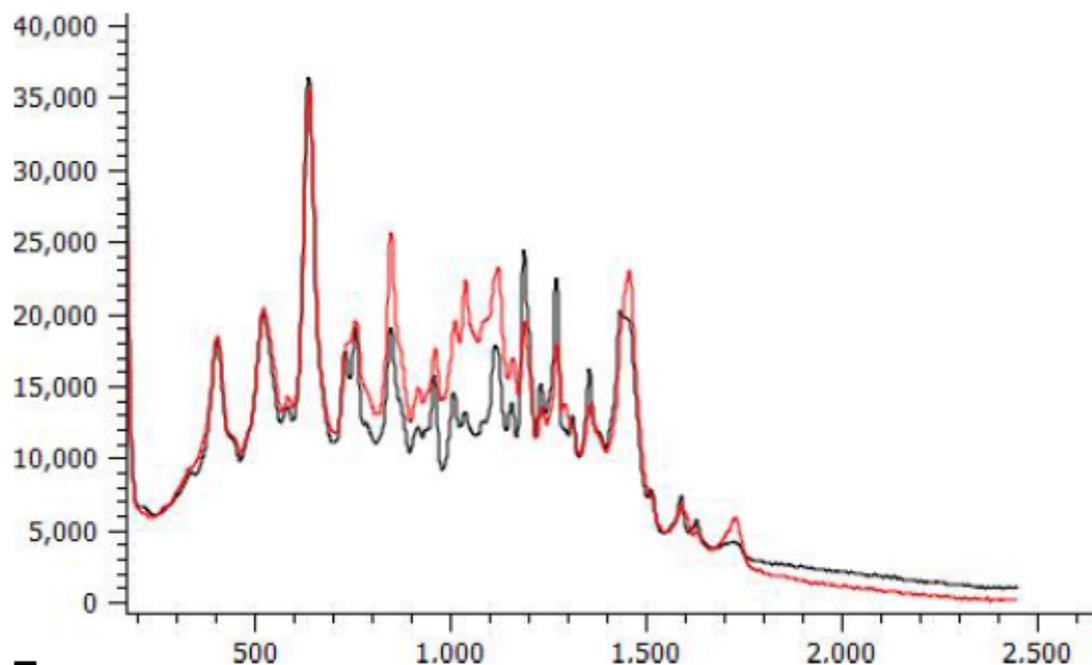


Figure 11-2. 13-005-OME-CIP-100-1 (個人輸入, 黒字) vs B-067 (Cambodia, 赤字): 類似率 92%

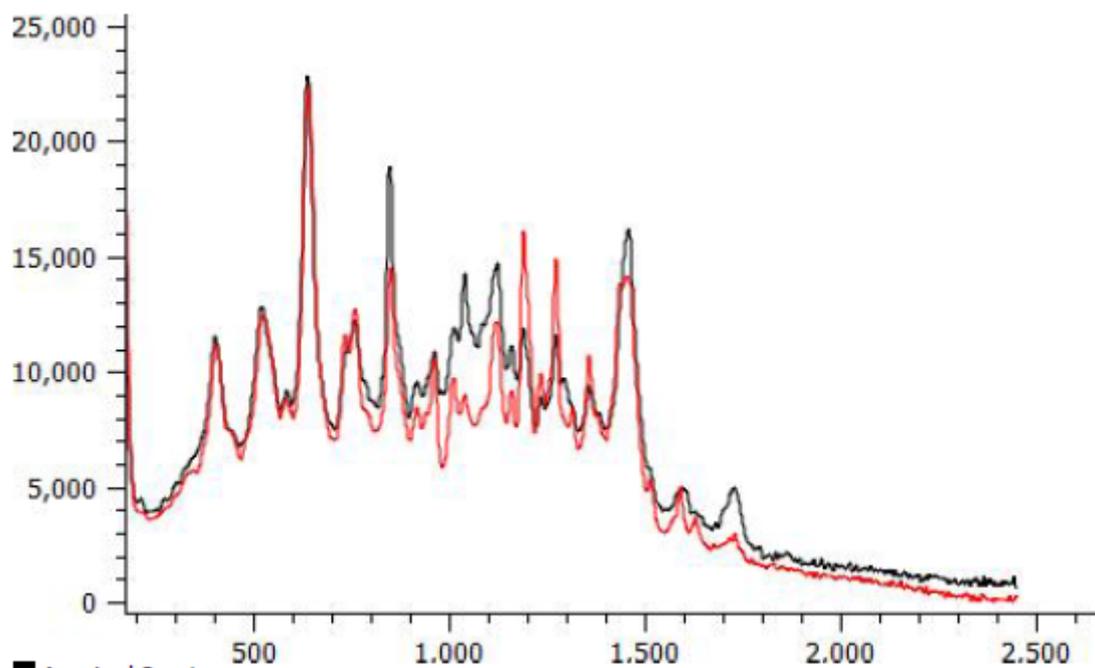


Figure 11-3. B-110 (Myanmar) vs B-067 (Cambodia, 赤字) : 類似率 98%

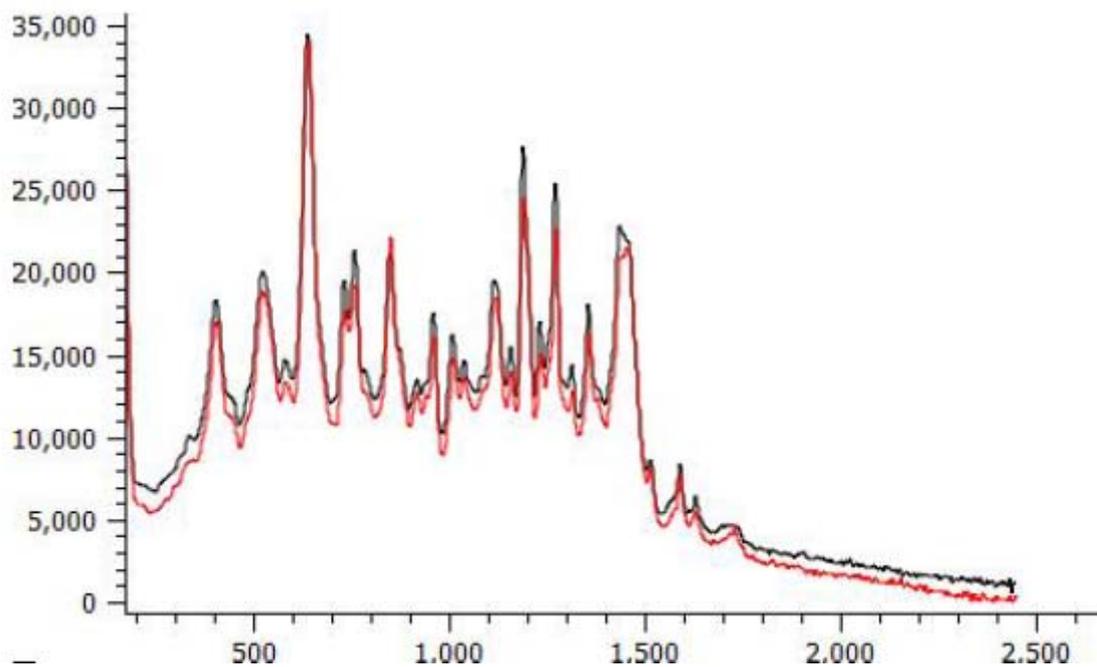


Figure 12. Dr.Reddy's 製サンプル X 線 CT 画像

Figure 12-1.B-125 (Cambodia 2010)

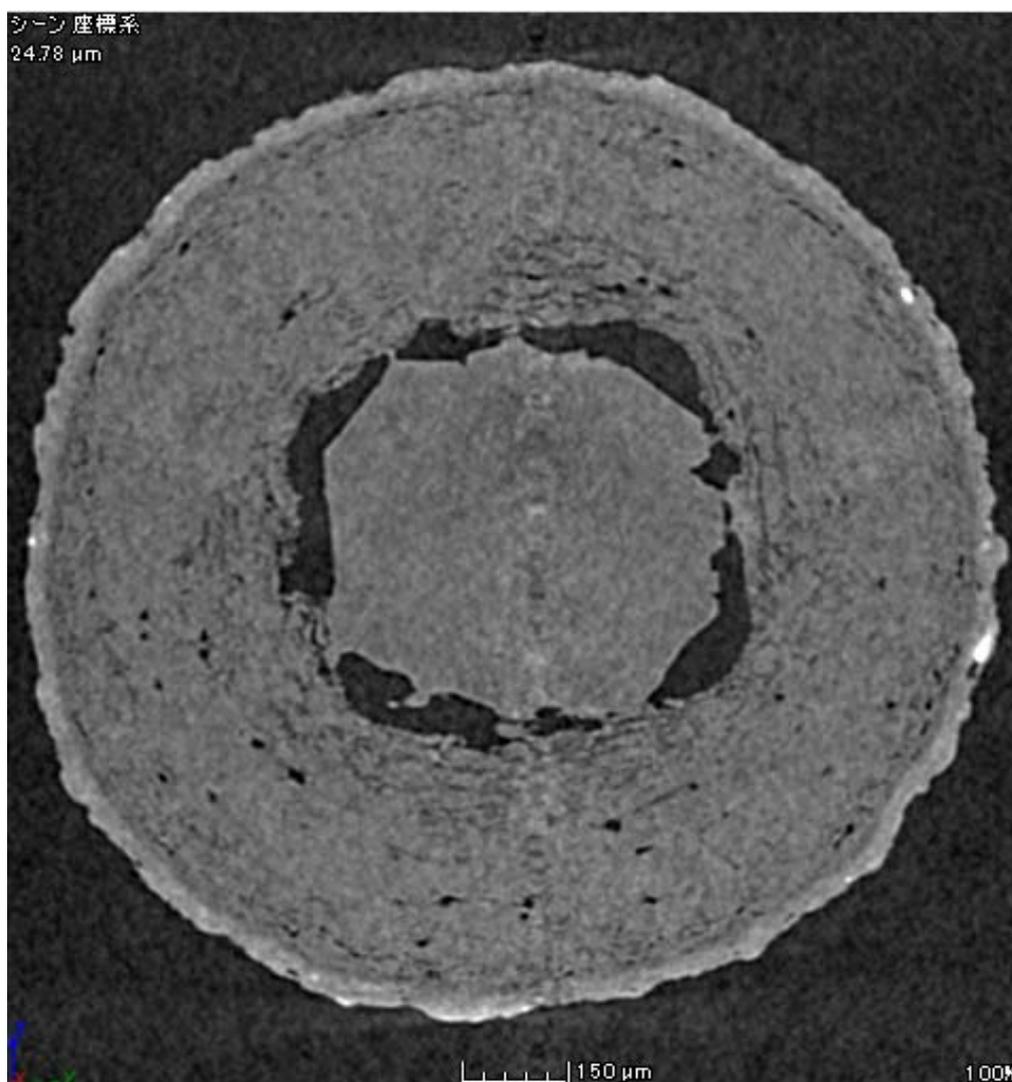


Figure 12-2. B-054 (Myanmar 2014)

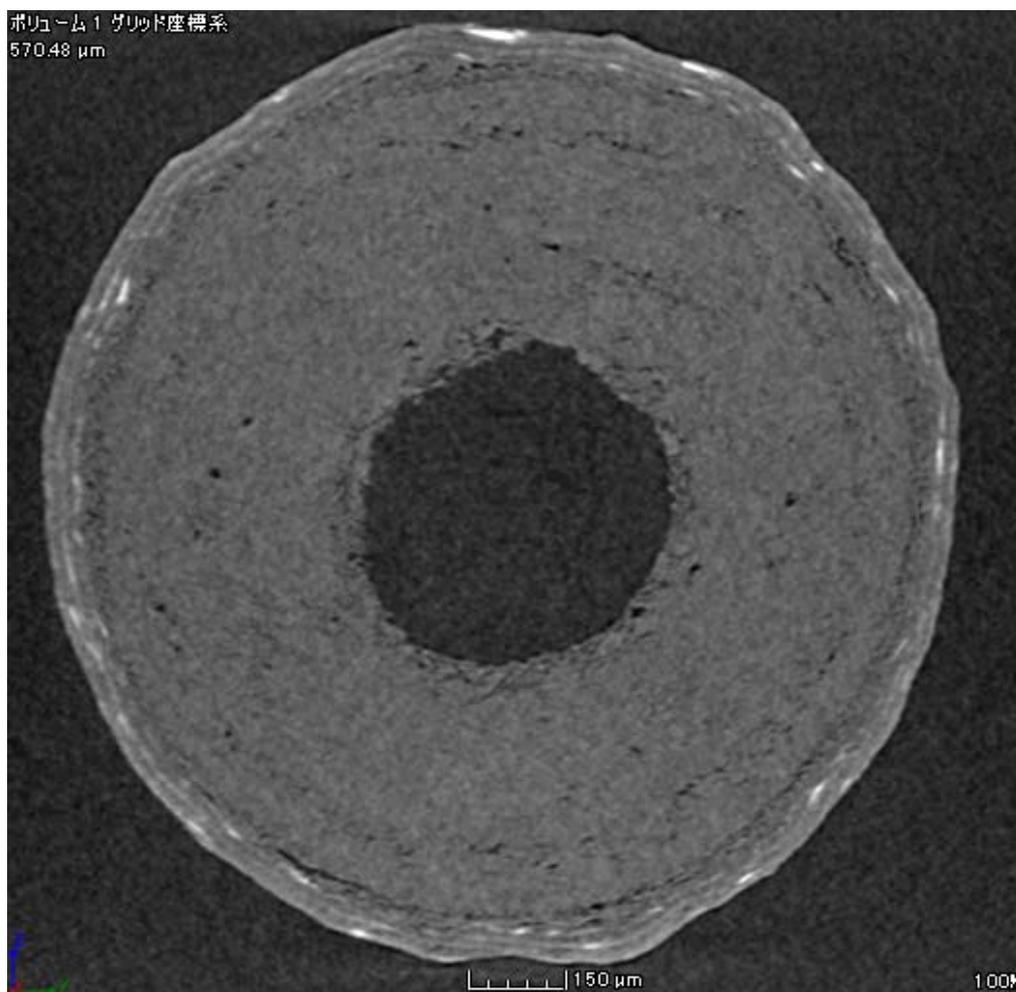


Figure 12-3. 13-002-OME-DRR-15-5 (個人輸入 2013)

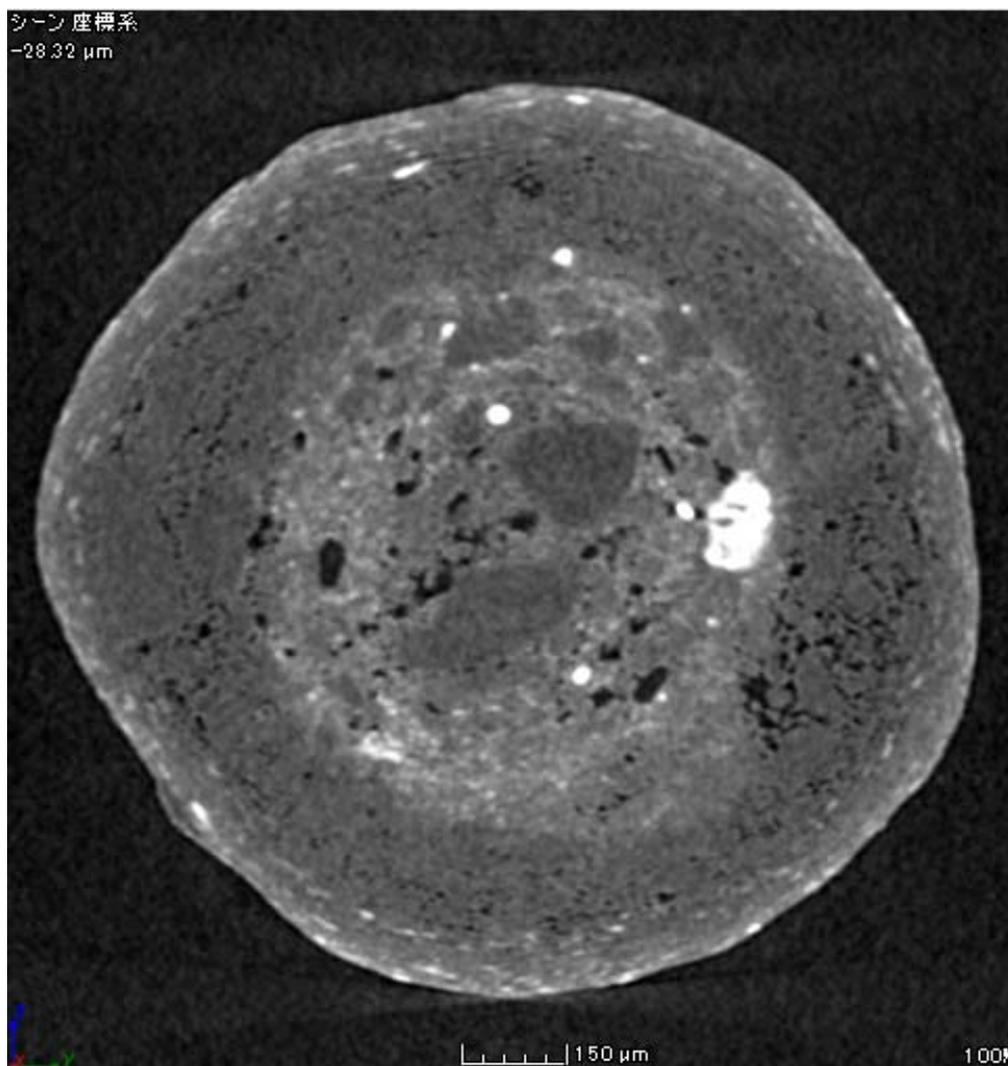


Figure 13.CIPLA 製サンプル X線 CT 画像

Figure 13-1.B-067 (Cambodia 2010)

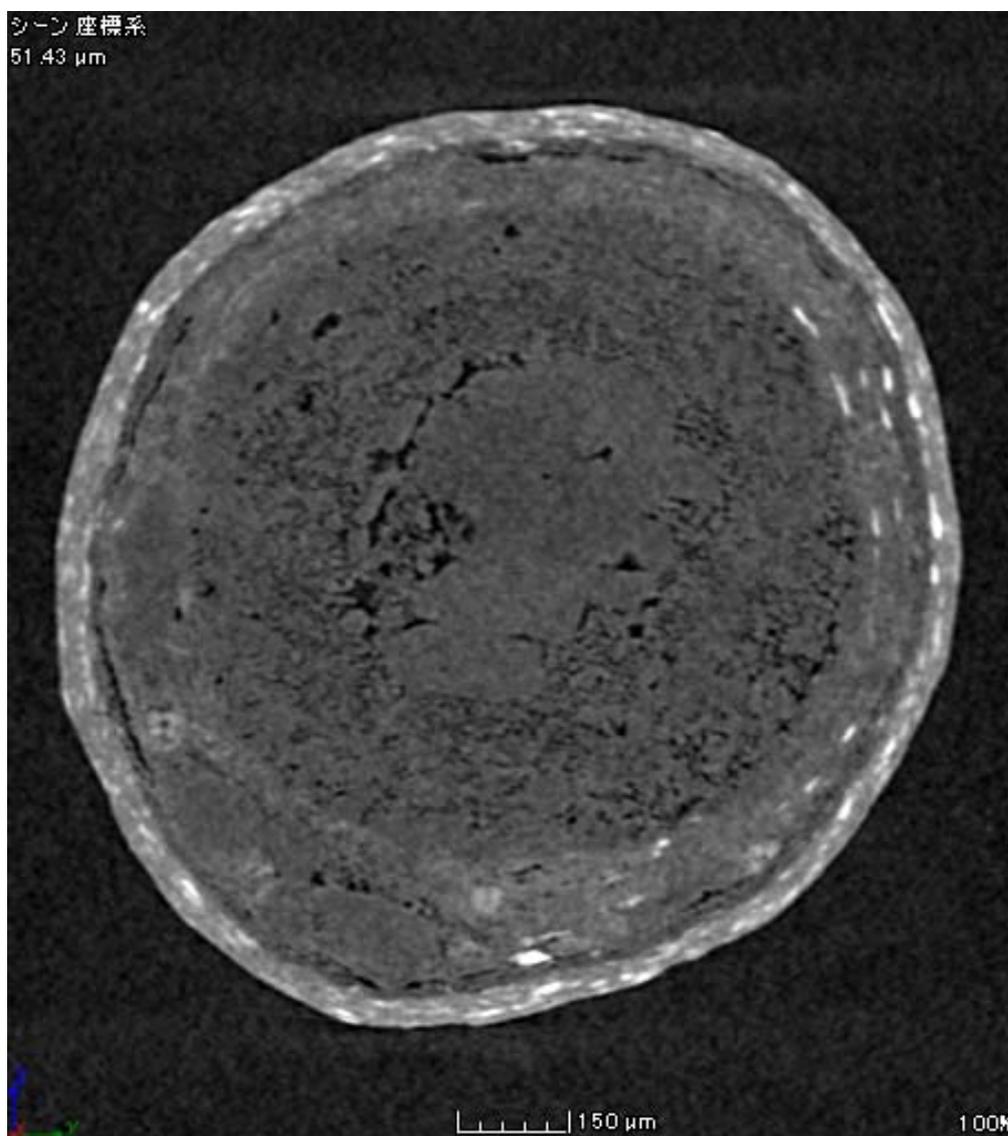


Figure 13-2. B110 (Myanmar 2014)

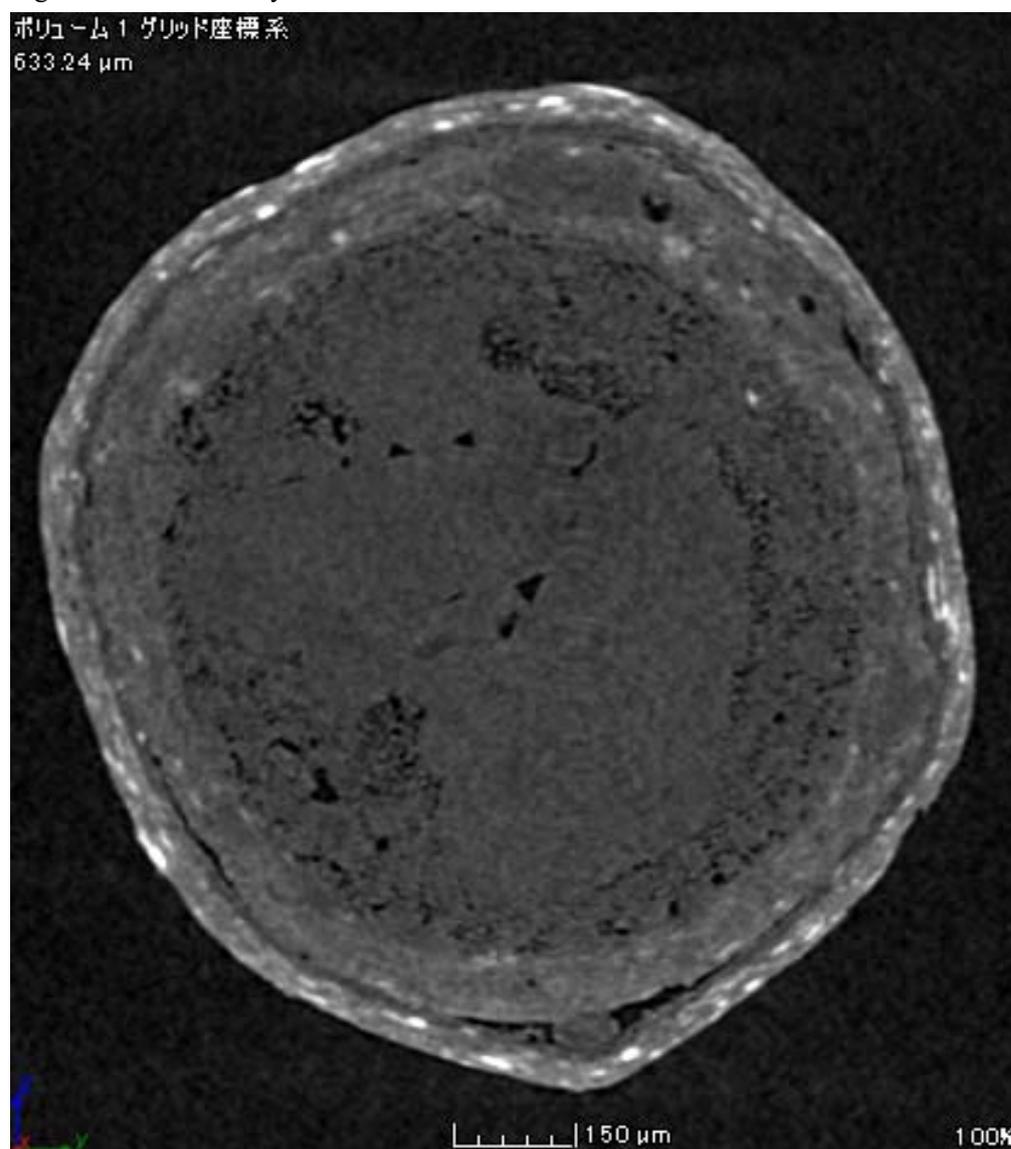
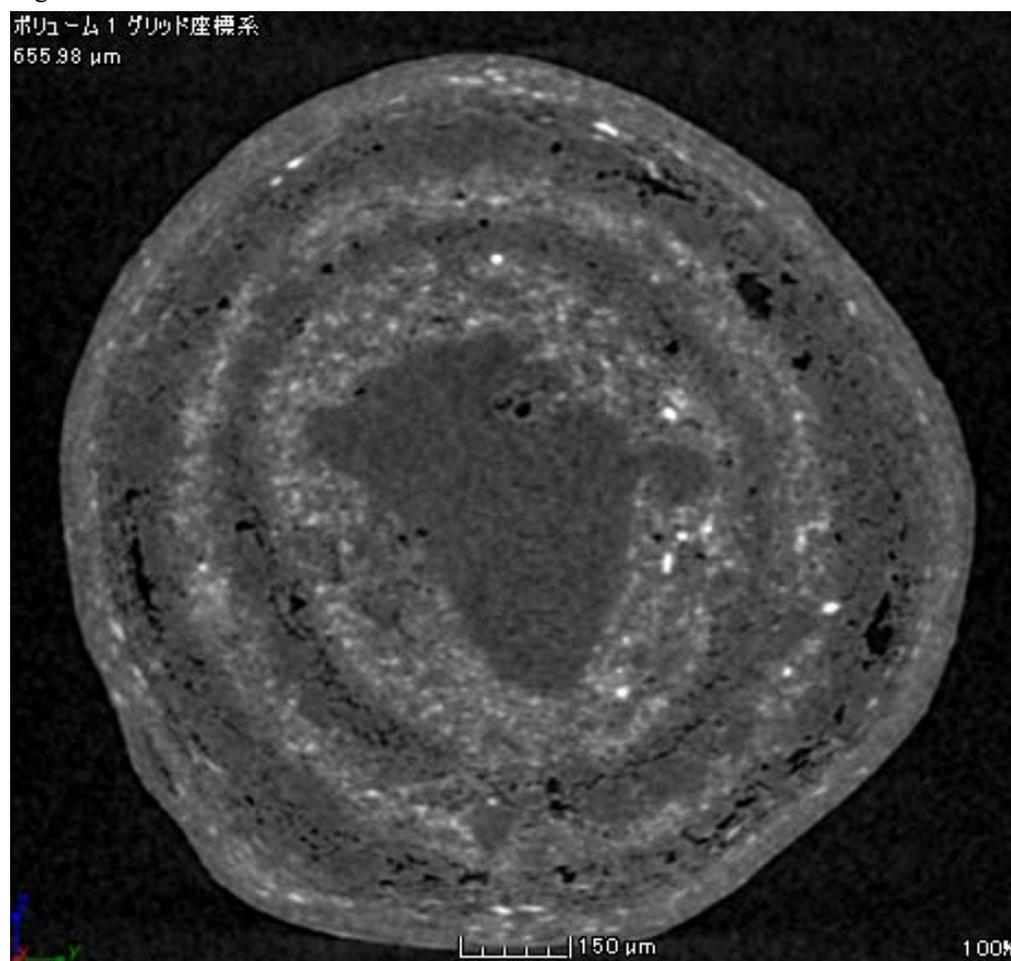


Figure 13-3. 13-005-OME-CIP-100-1 (個人輸入 2013)



厚生労働科学研究補助金
(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

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 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
	木村 和子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
研究協力者	Zhu Shu (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)
	松下 良 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

研究要旨

【目的】模造 ED 治療薬による健康被害が国内外で報告されている。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（世界未承認規格）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（HPLC）分析による定性と定量を行い、さらに、近赤外分光分析（NIR）により、正規品と偽造品の非破壊的な異同識別を試みた。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。

【結果・考察】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 27 サンプル中、適切な成分の含有が確認された 10 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（63%）サンプルはすべて模造品であった。NIR による異同識別の結果、正規品と真正品に差異は認められなかったが、模造品は正規品とは異なるスペクトルを示した。

【結論】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、これらを使用した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関する情報提供や強力な注意喚起と、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。

A、研究目的

日本において、消費者は、インターネット等を利用して、個人で海外から医薬品を輸入できる状況にある。一方で、個人輸入された模造薬による健康被害が数多く報告されている¹⁾。2011年にErectile Dysfunction (ED) 治療薬のレビトラ錠（バルデナフィル錠）の模造品による健康被害が国内で報告されている²⁾。また、我々がこれまでに行った試買調査において、インターネットを介した個人輸入により、Erectile Dysfunction (ED) 治療薬であるバイアグラとシアリス、さらに女性用バイアグラと謳って広告されていたジフルカンの模造品の国内流入が確認されている。レビトラについては、未調査のため、その模造品の流通実態等は明らかではない。

そこで、本研究では、インターネットを介してレビトラを個人輸入し、真正性と品質を調査し、模造薬の流通を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

B-1. 試買対象サンプルおよび購入数

対象品はレビトラ錠（製造販売業者：バイエル薬品株式会社）とした。世界で承認されている規格は2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、および10 mg OD 錠であり、このうち2.5 mg 錠と10 mg OD 錠は国内未承認である。

10 mg OD 錠について、販売されている主な国は、EU、Brazil、Turkey、Taiwan、USA および Canada のみであり、Staxyn という名称で販売されている。EUでは、2010年11月より販売されている。

サイト検索（B-2項を参照）の結果、ほとんどのサイトで20 mg 錠が販売されており、また承認規格のうち20 mg が最大であることから、購入する規格は20 mg とし、1サイトあたりの購入数は24錠以上とした。同一サイトに包装形態（箱やボトル）の異なるものが販

売されている場合は、両製品を購入した。また、国内未承認規格である10 mg OD 錠と未承認規格である100mg 錠は全て購入した。製品の注文は、2015年6月22日から7月8日に行った。

B-2. 購入サイトの選択方法

検索エンジン Google Japan を用い、キーワード検索により購入サイトを抽出した。まず、検索ワード「レビトラ 個人輸入」を用いて日本語サイトを2015年5月27日から2015年6月19日に検索した。これらの検索式で抽出できたサイトのうち、以下の1)～3)の条件にあてはまるものを購入対象サイトとした。

- 1) 日本語サイトの中で、住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がないサイト
- 2) 犯罪サイト¹⁾（模造品を入手したことがあるサイト）
- 3) いずれの国でも未承認の規格（2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg および10 mg OD 以外の規格）を販売しているサイト

B-3. 個人輸入代行サイトにおける確認事項

試買対象サイトに記載されている特定商取引法の規定する通信販売における必要表示項目を観察し、記録した（表1）。

- 1) 代表者氏名又は責任者氏名
- 2) 事業者名称又は氏名
- 3) 住所
- 4) 電話番号
- 5) 販売価格
- 6) 送料
- 7) 代金の支払時期
- 8) 製品の引渡時期
- 9) 代金の支払方法
- 10) 返品の特約に関する事項
また、医薬品医療機器等法（薬機法）関連の記載事項を観察し、記録した（表2）。
- 11) 医薬品に関する医師や薬剤師への相談を

勸奨する記載

- 12) 個人輸入に関する記載
- 13) 購入数量の制限に関する記載
- 14) 未承認医薬品又は医療用医薬品についての記載（医薬品の製品名、製品を明らかに判別できる写真、用法・用量、効能・効果、副作用）

B-4. サンプルコードの定義

購入した製品を購入対象サイト、規格、包装、発送国、入手錠数で区別してサンプルコードを付し、同一サイトで購入した製品であり、同一郵便で届き、ロット番号と有効期限が同じものを1つの製品とみなした。

サンプルコード例：13_I-20_{II}-B4_{III}-CN_{IV}-8_V-2

I：表4と対応した購入したサイトの番号

II：規格（20, 20 mg；10, 10 mg；100, 100 mg）

III：包装（A1, PTPシートタイプ1；B1, ボックスタイプ1；B2, ボックスタイプ2；B3, ボックスタイプ3；C1, ボトルタイプ1；；C2, ボトルタイプ2；C3, ボトルタイプ3；C4, ボトルタイプ4；C5, ボトルタイプ5；D1, バラ）

IV：発送国（SG, シンガポール；HK, 香港；USA, アメリカ；CN, 中国）

V：入手錠数

VI：同一サイトで購入した製品であり、同一郵便で届き、同一錠数入手できたが、ロット番号と有効期限が異なるものがあった。I～Vではサンプルコードを区別できないもののみ、入手日が早い順に番号を付した。

B-6. 製造販売業者に対する真正性調査

Bayer AG ドイツ本社へ、2016年2月26日にバイエル薬品株式会社を通じて、サンプルの外観写真と質問票を送付した。2016年3月

から4月の間に1度催促を行い、2016年4月12日に回答を得た。

正規品として、バイエルより入手したレビトラ 20mg錠および、レビトラ 20mg錠日本市販品を用いた。

B-7. HPLC 分析

ED 治療薬レビトラ、バイアグラおよびシアリスのそれぞれの主成分であるバルデナフィル、シルデナフィルおよびタダラフィルを一斉に分離・定量できる以下の条件を用いて、分析を行った。

- ・装置：SCL-10AVP System controller, SPD-M20A Prominence diode array detector, SPD-10A UV-VIS Detector, LC-10 AD Liquid chromatograph, DGU-12A Degasser, SIL-10ADVP Auto injector (SHIMADZU, Kyoto, Japan)
- ・カラム：Mightysil RP18-GP (4.6×150mm, 5μm, Kanto Chemical Co., Inc., Tokyo, Japan)
- ・カラム温度：40°C
- ・移動相 A：20 mM ammonium formate:0.2% formic acid (1:1, v/v)
- ・移動相 B：acetonitrile
- ・グラジエント条件：A/B=80/20 (0-1 min) →40/60 (21-25 min) →80/20 (28-40 min)
- ・流速：1.0 mL/min
- ・観測波長域：190-420 nm
- ・測定波長(バルデナフィル)：250 nm
- ・測定波長(シルデナフィル)：293nm
- ・測定波長(タダラフィル)：283 nm
- ・注入量：10 μL

この条件下で、個人輸入 Levitra®について、微量成分を含む含有成分と含有量を確認した。

B-8. NIR

ハンディ NIRmicro PHAZIR-GP (Thermo Scientific™) で測定した。

B-9. 統計解析

有意水準を 5%または 1%として、統計解析を行った。解析には、SPSS 19.0.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA)を使用した。

C. 結果

C-1. 購入対象サイト

B-2 の検索ワードで検索した結果、対象となる日本語サイト 70 サイトであった。B-2 の条件 1) ~3) により抽出された 23 サイトのうち 15 サイトより製品を購入した。購入したいずれのサイトからも処方箋の要求はなかった。

購入した 15 サイトについて、以下に説明するとともに、表 3 に示す。

- 1) 日本語サイト 70 サイト中、住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がないのは 12 サイトだった。そのうち、住所と責任者名の両方の記載がないサイトは 5 サイト、住所の記載がないサイトは 3 サイト、責任者名の記載がないサイトは 4 サイトであった。責任者名、住所については表 4 に示す。
- 2) 過去に当研究班が模造品を入手したことがある犯罪サイト：2 サイト
- 3) 国内未承認規格である 10 mg OD 錠を販売していたのは 2 サイトであった。いずれの国でも未承認である 100 mg 錠を販売していたのは、4 サイトであった。

購入しなかった 8 サイトについて、その理由を以下に説明する。

- 1) 注文したが、確認するメールが送付されなかった (4 サイト)。
- 2) 検索時には存在したが、購入時にはサイトが消滅していた (2 サイト)。
- 3) Web 上で注文できなかった (1 サイト)。
- 4) 商品の在庫がなかった (1 サイト)。

C-2. 個人輸入代行サイトの記載事項

特定商取引法の規定する通信販売における必要表示項目の実施状況を表 1 に示す。対象製品を購入した 15 サイト中、必要表示項目のすべてを記載しているサイトはなかった。

代表者氏名又は責任者氏名が記載されていたのは 6 サイト (40.0%)、事業者名称又は氏名が記載されていたのは 8 サイト (53.0%)、住所が記載されていたのは 7 サイト (53.0%)、電話番号が記載されていたのは 4 サイト (27.0%)、販売価格が記載されていたのは 15 サイト (100.0%)、送料が記載されていたのは 6 サイト (40.0%)、代金の支払い時期が記載されていたサイトは 9 サイト (6.0%)、製品の引渡時期が記載されていたサイトは 12 サイト (80.0%)、代金の支払い方法が記載されていたのは 13 サイト (87.0%)、返品の特約に関する事項が記載されていたサイトは 12 サイト (80.0%) だった。

また、薬機法関連の記載項目について表 2 に示す。医薬品に関する医師や薬剤師への相談を勧奨する記載は、全 15 サイト中 12 サイト (80.0%) で確認された。「ご使用の際は医師や薬剤師の指示に従ってください。」といった簡単な記載は薬剤師への相談を勧奨する記載とした。「異常が生じたときはかかりつけの医師にご相談ください。」や「他の医薬品を服用中の方は医師又は薬剤師にご相談ください。」などの記載は、相談に関して条件がつけられているため、薬剤師への相談を勧奨する記載としなかった。医薬品の製品名はすべてのサイトで記載されていた (100%)。製品を明らかに判別できる写真が 13 サイト (87.0%) で掲載されていた。さらに、用法・用量、効能・効果および副作用について記載していたサイトは、それぞれ 8 サイト (53%)、12 サイト (80.0%) および 7 サイト (47.0%) であった。

個人輸入に関する記載は 6 サイト (40.0%) で確認された (個人輸入代行に関する記載が

あるサイトを含む)。個人輸入できる数量に制限があることを記載していたサイトは7サイト(47.0%)であった。個人輸入に関する記載はないが、数量制限についての記載はあるサイトがあった(3サイト)。個人輸入に関する記載はあるが、数量制限についての記載がないサイトもあった(4サイト)。また、「在庫数量の範囲内にてお買い求めいただけます。」という記載は、数量制限の記載なしとした。

薬機法に関して記載していたサイトは14サイト(93.3.0%)であった。そのうち、個人輸入の数量制限について「薬事法で定められた数量」と記載されていたのが5サイトだった。

C-3. 入手サンプル

入手したサンプルの規格は20 mg、100 mg および10 mg OD錠であり、注文数がそれぞれ22サンプル、4サンプル及び2サンプルを入手した(表4)。包装形態は、プラスチックバックにはいったバラが3サンプル、PTPシートのみが2サンプル、ボックス(中はPTPシート)タイプが17サンプルボトルタイプが6サンプルだった。記載されている製品名は全てLevitraであったが、プラスチックバックで届いた3サンプルには記載がなかった。包装形態またはサイトでの住所記載の有無と真正性に有意な関連性は認められなかった。

C-4. 購入価格

輸入代行業者に支払った金額から、送料や輸入代行手数料を含む金額で1錠あたりの価格を算出した(図1)。ただし、ボーナス(おまけ)として増量されたものについては、ボーナスを含まない錠数で算出した。

US版レビトラ20 mg錠の1錠あたりの価格は、最も高価で、4898円であった。US版レビトラ20 mg錠の価格は他のレビトラ20 mg錠と比較してかなり高かったため、US

版を除く承認規格(20 mg)のレビトラ1錠あたりの価格を計算したところ、最高値は1567円、最安値は327円であった。そのうち、US版を除く真正品のレビトラ(20 mg)1錠あたりの価格の最高値は1567円、最安値は987円であった。また、模造品のレビトラ(20 mg)1錠あたりの価格の最高値は1390円、最安値は327円であった。

US版を除く真正品と模造品のレビトラ(20 mg)1錠あたりの平均価格を比較すると、真正品(平均1216±236.9円)は、模造品(平均840±313.23円)に比べて、有意に高価であった(Student's t-test, $p<0.05$, 図2)。

未承認規格である100 mgサンプル($n=4$, 314.3±12.8円/錠)は、US版を除く20 mgサンプル($n=20$, 958.8±336.5円/錠)に比べ、有意に安かった(Student's t-test, $p<0.01$)

US版を除く20 mgサンプルの価格は、日本での正規入手(自由診療, Web上でのハイドサーチによる相場は2000-2500円/錠)に比べ、安かった。

さらに包装形態ごとに、レビトラ1錠あたりの価格を算出した。

模造品である100 mgバラのレビトラは3サンプルあり、1錠あたりの価格の最高値は366.6円、最安値は340円であった。

模造品である20 mg PTPシートのレビトラは2サンプルあり、1錠あたりの価格の最高値は1390円、最安値は1134円であった。

真正品である20 mg (US版) ボトルタイプ1のレビトラは2サンプルあり、1錠あたりの価格の最高値は4898円、最安値は4878円であった。

模造品である100 mg ボトルタイプ2のレビトラは1サンプルあり、1錠あたりの価格は323円であった。

模造品である20 mg ボトルタイプ3、4お

よび 5 のレビトラはそれぞれ 327 円、333 円および 333 円であった。

真正品である 20 mg ボックスタイプ 1 のレビトラは 7 サンプルあり、1 錠あたりの価格の最高値は 1567 円、最安値は 987 円で、平均 1216±236.9 円であった。

模造品である 100 mg ボトルタイプ 2 のレビトラは 1 サンプルあり、1 錠あたりの価格は 307 円であった。

真正品である 10mgOD 錠ボックスタイプ 3 のレビトラは 2 サンプルあり、1 錠あたりの価格の最高値は 1222 円、最安値は 1067 円であった。

C-5. 振込先

サイト名や値段は違うが、振込先が同じサイトがあった(表 5)。振込先 3 であった 4 サイト(サイト 7, 9, 13 および 15)から購入したサンプルは全て PTP シートで発送された模造品であった。

C-6. 運送

運送は、国際特殊通常書留便(11 便)と EMS 便(17 便)の 2 種類であった。

C-7. 入手サンプルの真正性

Bayer ドイツ本社からの回答により³⁾、入手した 28 サンプルのうち、11 サンプルが真正品、17 サンプルが模造品であることが明らかとなった。本真正性調査結果は、サンプルの包装写真やロット番号、製造年月日、有効期限等から判断したものであるため、真正性の決定的な判断は、実際の包装、製品の徹底的な物理的および化学的分析を必要とするのであった。

C-8. 入手サンプルの包装観察と真正性

バラで届いた製品は、全てプラスチックバ

ックに入っていた(図 3)。これらは、注文単位がボトルであったサイト 7, 13 および 15 において注文した製品であった。また、サイト 7 とサイト 13 と 15 は注文単位がボトルだった。

PTP シートのみで届いた製品は、複数の個人輸入代行サイトを介して入手し、表記言語により、1 つのタイプに分類できた(図 3-1)。PTP シートタイプは英語で表記されていた。PTP シートタイプは模造品との回答を得た。

20 mg 錠のボックスタイプは、点字の場所、印刷の言語の違いにより、2 つのタイプに分類できた(図 4-1 と 4-2)。中に入っていた PTP シートも、それぞれ異なるデザインであった。ボックスタイプ 2 の中の PTP シートは、PTP シートのみで届いた製品と同じデザインであった。ボックスタイプ 1 は真正品であり、ボックスタイプ 2 は模造品との回答を得た。ボックスタイプ 2 には、Batch No は同じだが、使用期限が外箱と中の PTP シートで異なる製品があった。入手した 10 mg OD 錠(ボックスタイプ 3, 図 4-3)はすべて真正品であった。

ボトルタイプは、5 つのタイプに大きく分けられた。タイプ 1 は、20 mg 錠で、ボトルに製品名称が印刷されていた(図 5-1)。ボトルタイプ 1 は、サイト 2 と 12 から入手され、外箱はなかった。これらのパッケージ、ラベルのデザインおよびボトル形状に正規品との差異は認められず、真正性調査において、ボトルタイプ 1 の 2 サンプルは、それぞれ真正品であった。ボトルタイプ 2 は、サイト 8 から入手された 100 mg 錠(未承認規格)で、外箱はあり、正規品と印刷の色調が異なっていた(図 5-2)。ボトルタイプ 3 は、サイト 8 から入手された 20 mg 錠の模造品で、外箱はあり、正面には 20 mg、側面には 100 mg と記載されていた(図 5-3)。ボトルタイプ 4 は、サイト 10 から入手された 20mg 剤の模造品で、外箱はなく、正規品と印刷の色調が異なっていた(図 5-4)。ボトルタイプ 5 は、サイト 14 か

ら入手された 20 mg 錠の模造品で、外箱はあり、正規品と印刷の色調が異なっていた（図 5-5）。

発注錠数と入手錠数が異なるものがあり、サイト 5 において、注文数が 30 錠であったのに対し、おまけで 10 錠送ったとの連絡があったため、40 錠届いている。

20mg サンプルでは、横と縦の大きさはほぼ同等だったが、厚さは模造品が真正品に比べて有意に厚かった。また、模造品は、真正品に比べ、有意に重かった。

真正品の色は全て淡黄赤色だったが、模造品では淡いオレンジ色、オレンジ色または淡黄色の錠剤も存在した。また、10mgOD 錠は全て白色だった。

C-9. 購入サイトと真正性

入手したサンプルの購入サイトについて、住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がないサイトが 19 サンプル、犯罪サイト⁴⁾ が 5 サンプル、いずれの国でも未承認の規格を販売しているサイトが 4 サンプルだった。住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がないサイトから入手した 19 サンプルについて、6 サンプルが真正品、13 サンプルが模造品との回答を得た。犯罪サイトから入手した 5 サンプルは真正品との回答を得た。いずれの国でも未承認規格である 100 mg 錠を販売しているサイトから入手した 20 mg 錠 4 サンプルは、すべて模造品であった。

C-10. 説明書

説明書は、バラと PTP シートタイプには入っていなかったが、ボックスタイプには全て入っていた。ボトルタイプには 20mg 錠にも 100mg 錠にも全て入っていた。真正品と模造品の説明書を比較したところ、言語や内容が異なっていた。また真正品においても、ボックスタイプとボトルタイプでは言語や

内容が異なっていた。

真正品であるボックスタイプ 1 と 3 の説明書は、トルコ語で、以下の項目について記載されていた。

- 有効成分
- 賦形剤
- 取扱説明
 1. レビトラについて、使用目的
 2. 使用上の注意
 3. 使用方法
 4. 副作用
 5. 保存方法
- ライセンスホルダー
- メーカー

模造品であるボックスタイプ 2 の説明書は、片面が英語でその裏にはタイ語で、以下の項目について記載されていた。

- 使用前にお読みください。
- 取扱説明
- レビトラ 20 mg の説明
 1. レビトラについて、使用目的
 2. 使用上の注意
 3. 使用方法
 4. 副作用
 5. 保存方法
 6. その他の情報

真正品であるボトルタイプ 1 の 20mg 錠には、英語の説明書が入っており、以下の項目について記載されていた。

英語の説明書

1. 適応と使用
2. 用法・用量
3. 剤形・規格
4. 禁忌
5. 警告・注意事項
6. 有害反応
7. 薬物間相互作用
8. 特定集団への使用
10. 過量投与
11. 処方箋

- 12.臨床薬理
- 13.非臨床毒性
- 14.臨床成績
- 16.供給/保管方法および取扱い
- 17.患者カウンセリング情報

模造品であるボトルタイプ 2 の 100 mg 錠の説明書は英語で、以下の項目について記載されていた。

- 1.レビトラとは、説明
- 2.適応と使用
- 3.用法・用量
- 4.禁忌
- 5.臨床薬理
- 6.臨床成績
- 7.薬物間相互作用
- 8.起こりうる副作用
- 9.その他の情報

模造品であるボトルタイプ 3 の 20 mg 錠の説明書は、英語で、2 種類あったが、記載内容は同じであり、以下の項目について記載されていた。

- 1.レビトラとは、説明
- 2.適応と使用
- 3.用法・用量
- 4.禁忌
- 5.臨床薬理
- 6.臨床成績
- 7.薬物間相互作用
- 8.起こりうる副作用
- 9.その他の情報

模造品であるボトルタイプ 4 の 20 mg 錠の説明書は、英語で、2 種類あったが、記載内容は同じであり、以下の項目について記載されていた。

- 1.レビトラとは、説明
- 2.適応と使用
- 3.用法・用量
- 4.禁忌
- 5.臨床薬理
- 6.臨床成績

- 7.薬物間相互作用
- 8.起こりうる副作用
- 9.その他の情報

模造品であるボトルタイプ 5 の 20 mg 錠の説明書は、英語で、以下の項目について記載されていた。

1. ブランド：「Ai Lida」（これは、レビトラの中国での商品名「艾力达」の発音を記すものである。）
2. 商品名：「**ildenafil hydrochloric acid tables**」
3. 用法
4. 副作用
5. 注意事項
6. 保管方法

真正品と模造品の説明書を比較したところ、使用している紙の色に違いが見られた。真正品の説明書は白であり、模造品の説明書は灰色を帯びていた。

C-11. 製造国と販売国

入手したサンプルの製造国は、ドイツが 11 サンプル (40%) であり、これら全てが真正品であった。ドイツ以外の 17 サンプル (60%) は、全て模造品であった。

入手したサンプルの販売国は、真正品である 11 サンプル中、ボックスタイプ 1 (7 サンプル) とボックスタイプ 3 (2 サンプル) はトルコであった。ボトルタイプ 1 は、US 製であった。20 mg 錠の模造品 13 サンプルの Batch No について、ボックスタイプ 2 はイギリスとマルタで販売しているはずのものであり、ボトルタイプ 3、4 および 5 の Batch No は、いずれの国にも流通していない架空の番号であり、サンプルに販売国の記載はなかった。

未承認規格である 100 mg 錠には、製造国の記載がなかった。

C-12. 発送国

発送国は、US が 2 サンプル (7%)、シンガポールが 9 サンプル (30%)、中国が 15 サンプル (56%)、香港が 2 サンプル (7%) であった (表 6)。

真正 20 mg 錠であるボックスタイプ 1 と 3 は、シンガポールから発送された。模造品であるボックスタイプ 2 は、中国から発送された。PTP シートのみで届いた、模造品は、香港から発送された。ボトルタイプは、真正品であるタイプ 1 は US、模造品であるタイプ 2、3、4 および 5 は中国から発送された。

未承認規格の模造レビトラ (100mg) は、中国から発送された。国内未承認規格 10 mg OD 錠 (真正品) は、シンガポールから発送された。

C-13. HPLC 分析

HPLC 分析の結果を表 7 に示す。

レビトラ 20 mg 錠 21 サンプルのうち、10 サンプルにおいて、品質に特に問題は認められなかった。これらの 1 錠あたりのバルデナフィル含量は、20-2-21.8 mg であった。他の 9 サンプルにおいて、バルデナフィルは検出されず、シルデナフィルの含有が確認された。また、残りの 2 サンプルにおいては、バルデナフィルは検出されず、シルデナフィルとタダラフィルが検出された。

未承認規格である 100 mg 錠の 4 サンプルすべてにおいて、バルデナフィルは検出されず、シルデナフィルが検出された。

レビトラ 10 mg OD 錠 2 サンプルのバルデナフィル含量は、規格通り (10 mg) であった。

C-14. NIR

得られた NIR スペクトルを図 6 に示した。

20 mg 錠の真正品と正規品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、明らかな差

異は認められなかった。

未承認規格 100mg 錠と正規品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、正規品は約 2270 cm^{-1} 付近に特徴的な立ち上がり (ピーク) が認められるのに対し、100 mg 錠のピークは約 2330 cm^{-1} 付近に認められた。

模造 20 mg 錠と正規品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、模造品のピークは約 2330 cm^{-1} 付近に認められ、正規品とは異なるものであった。

また、未承認規格 100 mg 錠と模造 20 mg 錠から得られた NIR スペクトルに、明らかな差異は認められなかった (図 6-4)。

D. 考察

D-1. 未承認規格の製品

正規の規格を大幅に上回るレビトラ 100 mg 錠がインターネット上には流通しており、もし表示通り含有されていれば、これらの製品を使用した場合、予期しない作用を生じる危険性がある。また、国内未承認規格は、他国では承認されていても、日本人における安全性や品質が確認されていない製品であり、予期せぬ健康被害を生じる可能性は否定できない。

D-2. 購入価格

レビトラは、薬価基準未収載であり自由診療による処方となっている。我々が、クリニックのホームページに記されているレビトラ 1 錠あたりの価格をハンドサーチで調査したところ、20 mg 錠で 1500-2500 円/錠程度であった。今回入手したレビトラ (US 版を除く 20mg 製品) の平均価格 (958.8 円/錠) の方が安く、個人輸入を利用して購入した方が、レビトラを安く入手できる可能性が示唆された。しかし、その価格は、サイトにより大きな差があり、個人輸入を利用して入手したほうが高くなるケースもある。

本研究で入手したレビトラの模造品は、真正品に比べて有意に安価であることが示された（図 2）。また、極端に価格が安い製品は模造品であることが分かったが、ボックスタイプには真正品と同じような価格の模造品もあるため、真正性を価格だけで判断するのは困難であることが示唆された（図 1）。

模造品による健康被害を未然に防ぐためには、個人輸入を利用せず、正規医療機関を通じて、医薬品を入手すべきである。

D-3. 振込先

振込先が同じサイトについて、運営者名の記載がなかったため、サイト運営者が同じであるかどうかは不明である。これらのサイトにおいて、振込先は同じでも、製品価格は異なっていた。サイトや入手製品を詳細に観察したが、明らかな差異は認められず、その理由を解明するには至らなかった。

D-4. 入手サンプルの包装と真正性

入手したサンプルのうち、バラのものは 3 サンプルあった。3 サンプルは未承認規格（100mg）のため模造品である。

ボックスタイプのものは 2 種類あり、そのうち 1 種類が模造品であった。

ボトルタイプの 20 mg 錠については、6 サンプル届いた。そのうち 2 サンプルは US 版で、真正品であった。他の 4 サンプルは、全て模造品であった。

PTP シートのみで届いた 20 mg 錠は、模造品であった。

本研究により、個人輸入により入手したレビトラには、模造品が混在することが明らかとなった。

D-5. 購入サイトと真正性

住所と責任者名の両方またはどちらか一方

の記載がないサイトから入手した 20 サンプルのうち、6 サンプルは真正品であり、14 サンプルは模造品であったのに対し、両方の記載があった 8 サンプルのうち、5 サンプルは真正品であり、3 サンプルは模造品であった。よって、住所や責任者名の記載のないサイトから購入したサンプルには、より高い頻度で、模造品が存在する可能性が示された。また、未承認規格である 100 mg 錠を販売していたサイトから入手した 20 mg 錠 4 サンプルは、すべて模造品であったことから、未承認規格を販売しているサイトが取り扱う製品は模造品である可能性が高いと考えられた。このようなサイトでは、レビトラ錠だけでなく別の医薬品の模造品も扱っている可能性が考えられるため、注意が必要である。一方で、過去に模造バイアグラを販売していたサイトからは真正品のレビトラが届いたことも事実である。

D-6. 製造国と販売国

真正性調査の結果、製造国がドイツと記載された製品は、全て真正品であった。また、真正品の販売国は、トルコまたはアメリカと記載されていた。しかし、模造品も全て製造国がドイツと記載されていた。一方、真正品である 20 mg 錠のボックスタイプ 1 のラベルに記載されていた住所はトルコであったように、製品によっては、製造国ではなく販売承認取得国が記載されることもあるため、国名の記載から真正性を判断することは必ずしも可能ではない。

D-7. 発送国

本研究の結果、香港、中国から発送されるサンプルに模造品が混在する可能性が強く示唆されたが、これらの国から発送されるサンプル全てが模造品であるとは言えない。また、注文時に発送国が表示されている場合もあったが、多くは限定できなかったことから、注文前に模造品が届く可能性を見極めるのは困

難であると考えられた。

D-8. 保健衛生上の問題点

バラ、PTP シートタイプに関しては、外箱がなく、説明書も添付されていなかったために、製造年月日や使用期限の等、製品に関する情報が得られなかった。また使用方法や使用上の注意もないため、適切に使用されない可能性があり危険である。

ボックスタイプ 2 は、同じサンプルの外箱に記載された使用期限と中の PTP シートに記載された使用期限が異なっていた。本当の使用期限が分からないため、本来の使用期間が過ぎてしまっても使用してしまう可能性がある。

D-9. HPLC 分析

分析を行った 27 サンプル中、品質に問題が認められなかった 10 サンプルは、全て真正品であった。一方、含まれるべきバルデナフィルは検出されず、シルデナフィルやタダラフィルが検出された 17 サンプルは、全て模造品であった。また、すべての模造品から、日本で承認されているシルデナフィルの 1 回用量 25-50 mg に近い、平均 24.6mg/錠のシルデナフィルが検出され、これらの製品を服用した際に得られる効果は、シルデナフィルによるものと考えられた。

D-10. NIR

正規品と真正品において、NIR スペクトルに差異は認められず、正規品と模造品では異なる NIR スペクトルが得られたことから、ハンディ NIR 分析装置を用いることにより、非破壊的に真正性を判定できる可能性が示唆された。

E. 結論

インターネットを介した医薬品の個人輸入

を誰もが利用できる現在、消費者は模造品の存在や個人輸入の危険性を熟知し、個人輸入を避け医療機関を受診することが求められる。そのために、個人輸入に関して消費者が正しい情報を得られるよう、さらに情報開示、注意喚起をする必要がある。

また、消費者が利便性等を優先し個人輸入をしたとしても、不利益を被ることのないように、税関での差し止めや違法な個人輸入代行業者や発送業者の監視・撤廃を強化していかなければならない。

F. 謝辞

本研究に際して、Bayer 薬品株式会社に協力していただいたおかげです。協力していただいた皆様へ心から感謝の気持ちと御礼を申し上げます。謝辞にかえさせていただきます。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 引用文献

- 1) 厚生労働省「医薬品等を海外から購入しようとする方へ」
[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kojinyunyu/index.html]
- 2) 厚生労働省「個人輸入において注意すべき医薬品等について」
[<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kojinyunyu/050609-1.html>]
- 3) Bayer より Zhu Shu 宛てに e-mail にて真正性の回答 2016 年 4 月 12 日
- 4) レジットスクリプトの調査「日本のオンライン薬局で法規に従っているのは 0.1%のみ」
[<https://www.legitscript.com/blog/2013/05/legitscript-study-0-1-of-japanese-internet-pharmacies-comply-regulations-japan>]

表 1. 個人輸入代行サイト記載事項(特定商取引法)

必要表示事項	サイト数 (%)
代表者氏名又は責任者氏名	6 (40.0)
事業者名称又は氏名	8 (53.0)
住所	7 (47.0)
電話番号	4 (27.0)
販売価格	15 (100.0)
送料	6 (40.0)
代金の支払時期	9 (60.0)
製品の引渡時期	12 (80.0)
代金の支払方法	15 (100.0)
返品の特約に関する事項	12 (80.0)

n=15 サイト

表 2. 個人輸入代行サイトの記載事項(医薬品医療機器等法)

サイト記載内容	サイト数 (%)
医師・薬剤師への相談を促す記載	12 (80.0)
個人輸入に関する記載	6 (40.0)
購入数量の制限に関する記載	7 (47.0)
未承認医薬品または医療用医薬品の広告に該当する可能性のある記載	15 (100.0)
製品名	15 (100.0)
製品の写真	13 (87.0)
用法・用量	8 (53.0)
効能・効果	12 (80.0)
副作用	7 (47.0)

n=15 サイト

表 3. 全個人輸入代行サイトから抽出した購入対象サイト

サイトの抽出条件	サイト数
日本語サイトの中で住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がないサイト	12
住所と責任者名の両方の記載がないサイト	5
住所の記載がないサイト	3
責任者名の記載がないサイト	4
犯罪サイト	2
いずれの国でも未承認の規格を販売しているサイト	1
計	15

n=15 サイト

表 4. 製品概要と真正性

番号	サイト番号	サイト名称	サンプルコード	製品名	規格 (mg)	包装 ^{*1}	製造国	販売国	発送国	サイト責任者名	サイト住所	サイト抽出条件	説明書
1	1	サイト 1	01-20-B1-SG-28	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{*2}	なし	英	a ^{*3}	あり
2	2	サイト 2	02-20-C1-US-30	Levitra	20	C1	独	米	米 ^{*2}	あり	香港	b	あり
3	2	サイト 2	03-20-B1-SG-28	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{*2}	あり	香港	b	あり
4	3	サイト 3	04-20-B1-SG-28	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{*2}	なし	英	a ^{*3}	あり
5	4	サイト 4	05-20-B1-SG-24	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{*2}	なし	泰	a ^{*3}	あり
6	5	サイト 5	06-20-A1-HK-30	Levitra	20	A1	なし	なし	香港	なし	なし	a ^{*3}	なし
7	6	サイト 6	07-20-B1-SG-24	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{*2}	なし	香港	a ^{*3}	あり
8	6	サイト 6	07-20-B1-SG-24-1	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{*2}	なし	香港	a ^{*3}	あり
9	7	サイト 7	08-20-B2-CN-24	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	なし	なし	a ^{*3}	あり
10	7	サイト 7	08-20-B2-CN-24-1	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	なし	なし	a ^{*3}	あり
11	7	サイト 7	09-100-D1-CN-30	なし	100	D1	なし	なし	中国	なし	なし	a ^{*3}	なし
12	8	サイト 8	10-100-C2-CN-30-1	Levitra	100	C2	なし	なし	中国	あり	日	c ^{*4}	あり
13	8	サイト 8	11-20-C3-CN-30-2	Levitra	20	C3	なし	なし	中国	あり	日	c	あり
14	9	サイト 9	12-20-B2-CN-24	Levitra	20	B3	なし	なし	中国	あり	なし	a ^{*3}	あり
15	9	サイト 9	12-20-B2-CN-24-1	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	あり	なし	a ^{*3}	あり
16	10	サイト 10	13-20-C4-CN-30	Levitra	20	C4	なし	なし	中国	あり	日	a ^{*3}	あり
17	11	サイト 11	14-20-A1-HK-32	Levitra	20	A1	なし	なし	香港	なし	なし	a ^{*3}	なし
18	12	サイト 12	15-20-C1-US-30	Levitra	20	C1	独	米	米 ^{*2}	あり	香港	b	あり
19	12	サイト 12	16-20-B1-SG-24	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{*2}	あり	香港	b	あり
20	13	サイト 13	17-100-D1-CN-30	なし	100	D1	なし	なし	中国	なし	なし	a ^{*3}	なし
21	13	サイト 13	18-20-B2-CN-24	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	なし	なし	a ^{*3}	あり
22	13	サイト 13	18-20-B2-CN-24-1	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	なし	なし	a ^{*3}	あり
23	14	サイト 14	19-20-C5-CN-30	Levitra	20	C5	なし	なし	中国	なし	なし	a ^{*3}	あり
24	15	サイト 15	20-100-D1-CN-30	なし	100	D1	なし	なし	中国	あり	なし	a ^{*3}	なし
25	15	サイト 15	21-20-B2-CN-24	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	あり	なし	a ^{*3}	あり
26	15	サイト 15	21-20-B2-CN-24-1	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	あり	なし	a ^{*3}	あり
27	1	サイト 1	22-10-B3-SG-24	Levitra	100D	B3	独	土	星 ^{*2}	なし	英	a ^{*3}	あり
28	12	サイト 12	23-10-B3-SG-24	Levitra	100D	B3	独	土	星 ^{*2}	あり	香港	b	あり

^{*1}A, PTP シートタイプ ; ; B1, ボックスタイプ 1 ; B2, ボックスタイプ 2 ; B3, ボックスタイプ 3 ; C1, ボトルタイプ 1 ; C2, ボトルタイプ 2 ; C3, ボトルタイプ 3 ; C4, ボトルタイプ 4 ; C5, ボトルタイプ 5 ; D1, バラ.

^{*2}米, アメリカ ; 英, イギリス ; 星, シンガポール ; 泰, タイ ; 日, 日本 ; 土, トルコ ; 独, ドイツ ;

^{*3}a, 住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がない ; b, 犯罪サイト ; c, いずれの国でも未承認の規格を販売している

^{*4}未承認規格

表 5. 代金振込先が同一のサイト

振込先	サイト番号	サイト数
振込先 1	サイト 2	2
	サイト 12	
振込先 2	サイト 1	3
	サイト 3	
	サイト 6	
振込先 3	サイト 7	4
	サイト 9	
	サイト 13	
	サイト 15	

表 6. 発送国

発送国	製品数 (%)	真正品数	模造品数	真正性 不明品数
アメリカ	2(7%)	2(7%)	0	0
シンガポール	9(30%)	9(30%)	0	0
中国	15(56%)	0	15(56%)	0
香港	2(7%)	0	2(7%)	0

n=28 製品

表 7.

番号	サイト 番号	サンプルコード	製品名	規格 (mg)	包装 ^{※1}	製造国	販売国	発送国	含量(mg)			真正性
									Vardenafil	Sildenafil	Tadalafil	
1	1	01-20-B1-SG-28	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{※2}	20.6	ND	ND	真正品
2	2	02-20-C1-US-30	Levitra	20	C1	独	米	米 ^{※2}	21	ND	ND	真正品
3	2	03-20-B1-SG-28	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{※2}	20.8	ND	ND	真正品
4	3	04-20-B1-SG-28	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{※2}	21.2	ND	ND	真正品
5	4	05-20-B1-SG-24	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{※2}	21.4	ND	ND	真正品
6	5	06-20-A1-HK-30	Levitra	20	A1	なし	なし	香港	ND	20	ND	模造品
7	6	07-20-B1-SG-24	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{※2}	20.8	ND	ND	真正品
8	6	07-20-B1-SG-24-1	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{※2}	-	-	-	真正品
9	7	08-20-B2-CN-24	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	ND	19	ND	模造品
10	7	08-20-B2-CN-24-1	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	ND	18.4	ND	模造品
11	7	09-100-D1-CN-30	なし	100	D1	なし	なし	中国	ND	26.3	ND	模造品
12	8	10-100-C2-CN-30-1	Levitra	100	C2	なし	なし	中国	ND	27.5	ND	模造品
13	8	11-20-C3-CN-30-2	Levitra	20	C3	なし	なし	中国	ND	28.4	ND	模造品
14	9	12-20-B2-CN-24	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	ND	18.6	ND	模造品
15	9	12-20-B2-CN-24-1	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	ND	18.6	ND	模造品
16	10	13-20-C4-CN-30	Levitra	20	C4	なし	なし	中国	ND	21.2	ND	模造品
17	11	14-20-A1-HK-32	Levitra	20	A1	なし	なし	香港	ND	33.5	ND	模造品
18	12	15-20-C1-US-30	Levitra	20	C1	独	米	米 ^{※2}	20.2	ND	ND	真正品
19	12	16-20-B1-SG-24	Levitra	20	B1	独	土	星 ^{※2}	21.8	ND	ND	真正品
20	13	17-100-D1-CN-30	なし	100	D1	なし	なし	中国	ND	24	ND	模造品
21	13	18-20-B2-CN-24	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	ND	24	ND	模造品
22	13	18-20-B2-CN-24-1	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	ND	12.5	3.5	模造品
23	14	19-20-C5-CN-30	Levitra	20	C5	なし	なし	中国	ND	36	ND	模造品
24	15	20-100-D1-CN-30	なし	100	D1	なし	なし	中国	ND	28.6	ND	模造品
25	15	21-20-B2-CN-24	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	ND	19.4	ND	模造品
26	15	21-20-B2-CN-24-1	Levitra	20	B2	なし	なし	中国	ND	10.6	4	模造品
27	1	22-10-B3-SG-24	Levitra	100D	B3	独	土	星 ^{※2}	10.8	ND	ND	真正品
28	12	23-10-B3-SG-24	Levitra	100D	B3	独	土	星 ^{※2}	10.8	ND	ND	真正品

^{※1}A, PTP シートタイプ ; ; B1, ボックスタイプ 1 ; B2, ボックスタイプ 2 ; B3, ボックスタイプ 3 ; C1, ボトルタイプ 1 ; C2, ボトルタイプ 2 ; C3, ボトルタイプ 3 ; C4, ボトルタイプ 4 ; C5, ボトルタイプ 5 ; D1, バラ.

^{※2}米, アメリカ ; 英, イギリス ; 星, シンガポール ; 泰, タイ ; 日, 日本 ; 土, トルコ ; 独, ドイツ ;

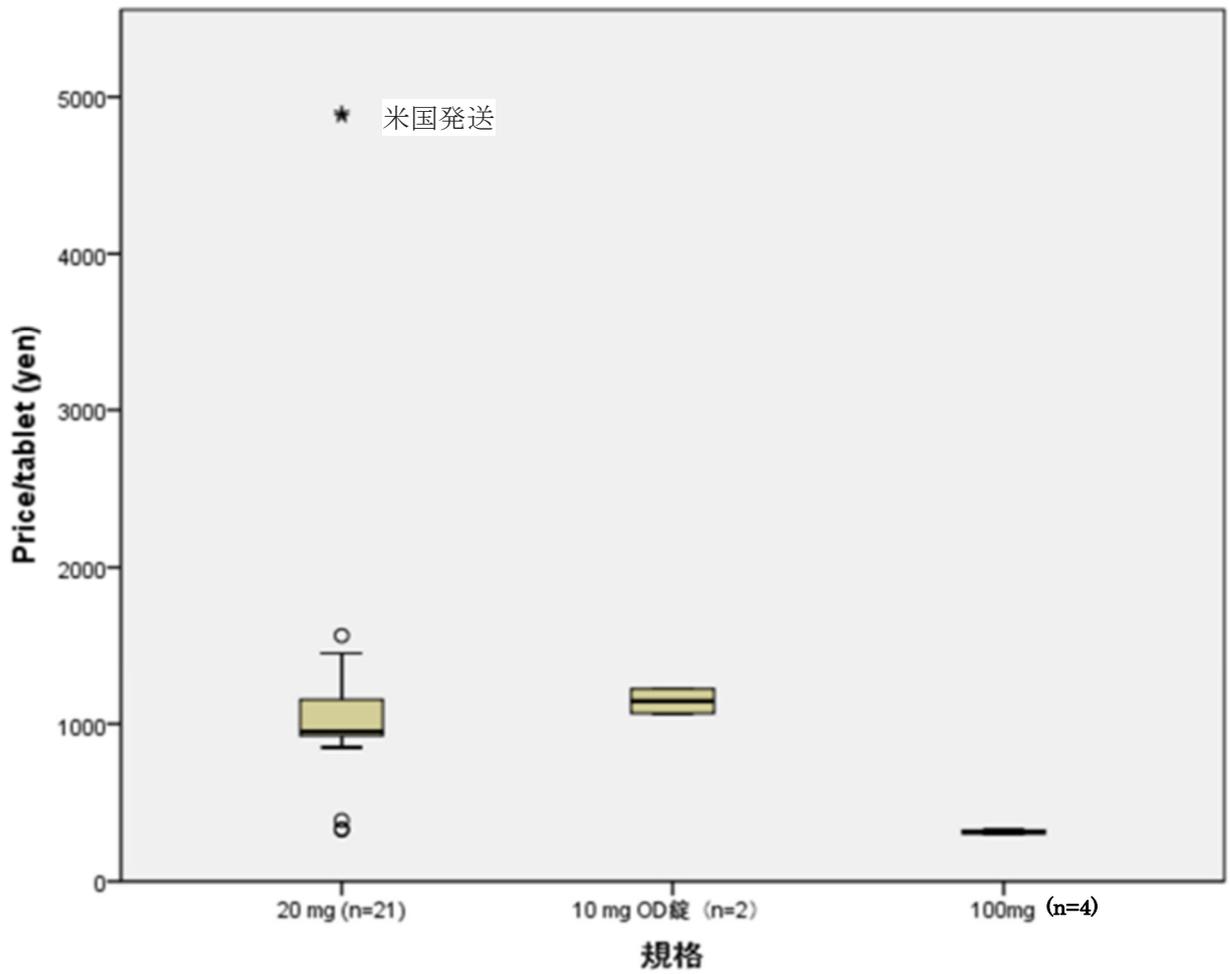


図 1. レビトラ 1 錠あたりの価格（送料・手数料を含む）：規格毎での比較

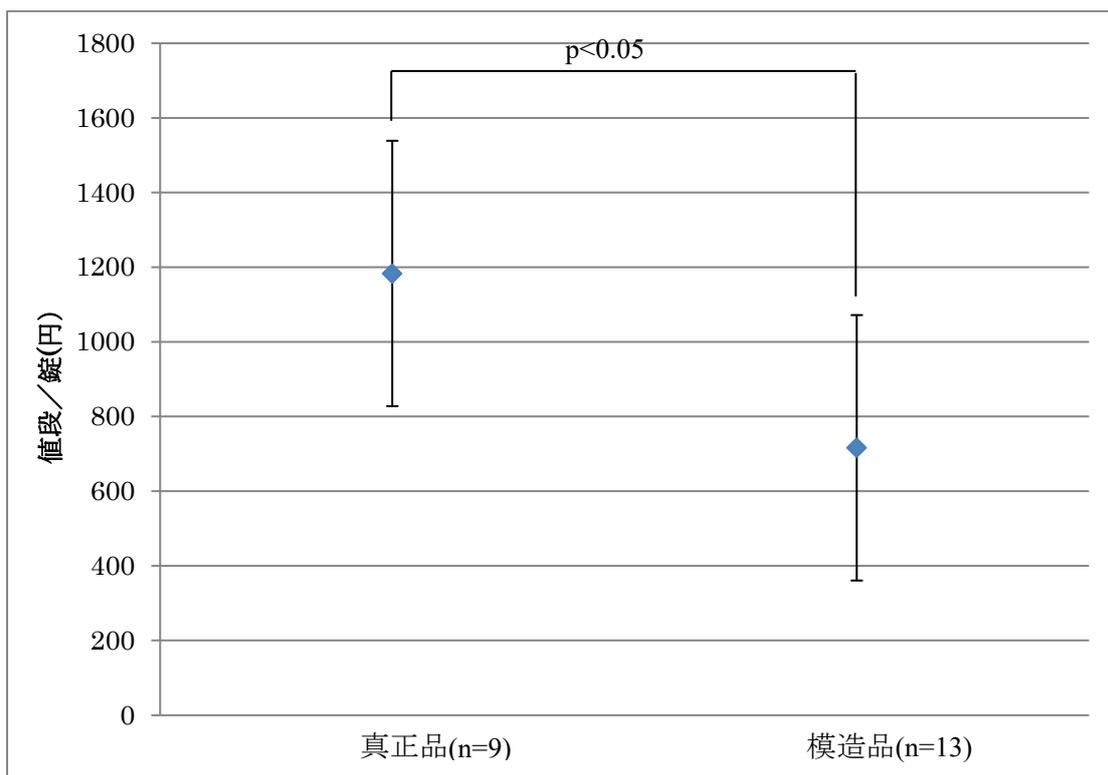


図 2. レビトラ (20mg) 1錠あたりの平均価格 (mean±SD, 送料・手数料込み) : 20mg 錠での比較 (Student's t-test)



図 3. バラで届いた製品 (017-100-D1-CN-30/09-100-D1-CN-30/020-100-D1-CN-30 : 模造品 (未承認規格))



図 3-1. PTP シートのみで届いた製品 : PTP シートタイプ (14-20-A1-HK-32 : 模造品)



図 4-1. ボックスタイプの製品：ボックスタイプ 1 (01-20-B1-SG-28：真正品)



図 4-2. ボックスタイプの製品：ボックスタイプ 2 (08-20-B2-CN-24：模造品)



図 4-3. ボックスタイプの製品：ボックスタイプ 3 (022-10-B3-SG-24：真品)



図 5-1. ボトルタイプ 1 のレビトラ (02-20-C1-US-30 : 真正品)



図 5-2. ボトルタイプ 2 のレビトラ (10-100-C2-CN-30-1 : 模造品 (未承認規格))



図 5-3. ボトルタイプ 3 のレビトラ (011-20-C3-CN-30-2 : 模造品)

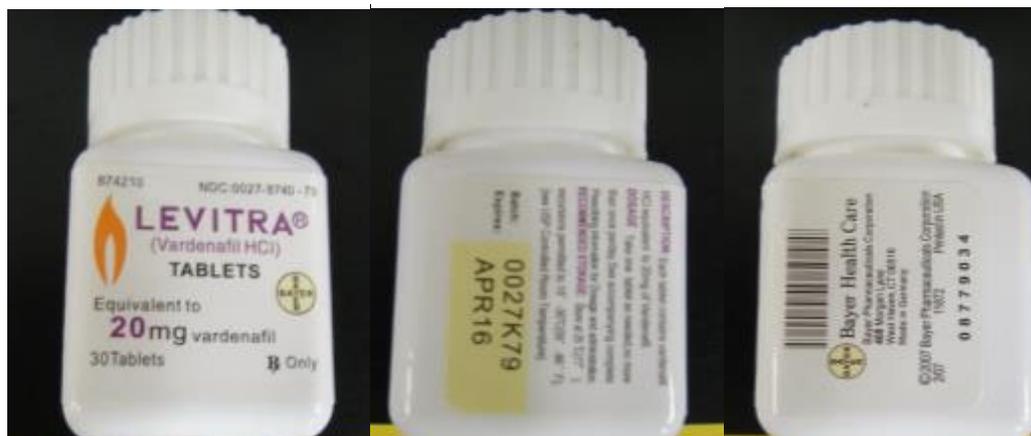


図 5-4. ボトルタイプ 4 のレビトラ (13-20-C4-CN-30 : 模造品)



図 5-5. ボトルタイプ 5 のレビトラ (019-20-C5-CN-30 : 模造品)

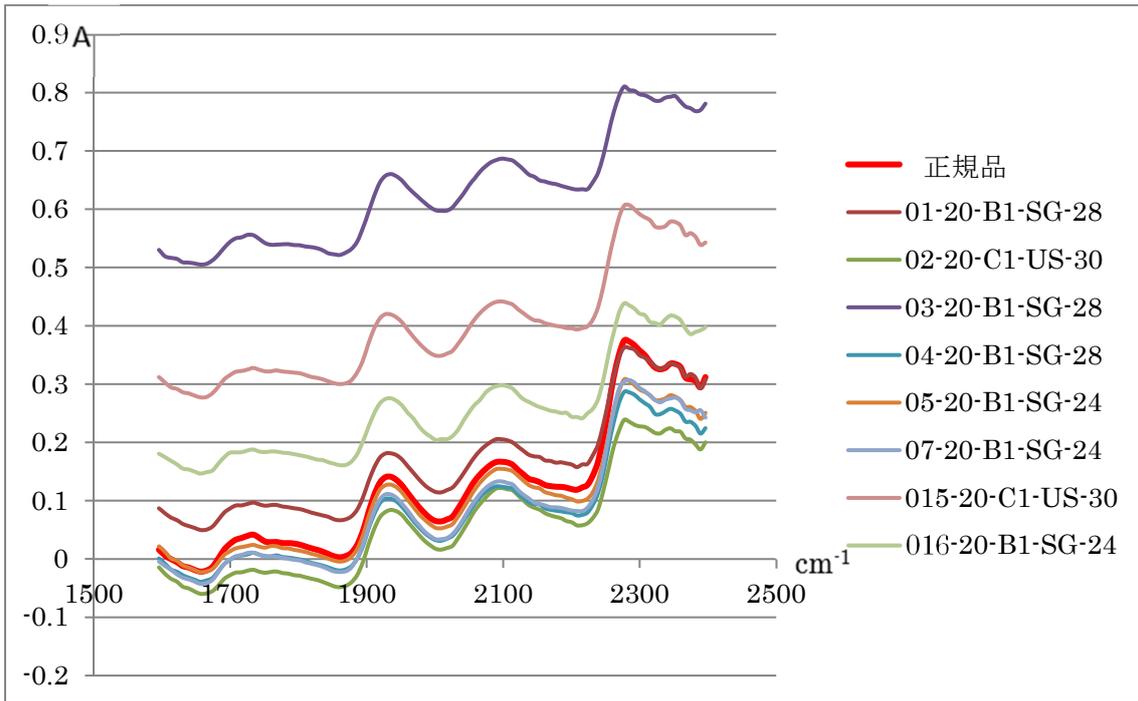


図 6-1 NIR の結果 (1) 20mg 真正品と 20mg 正規品の比較

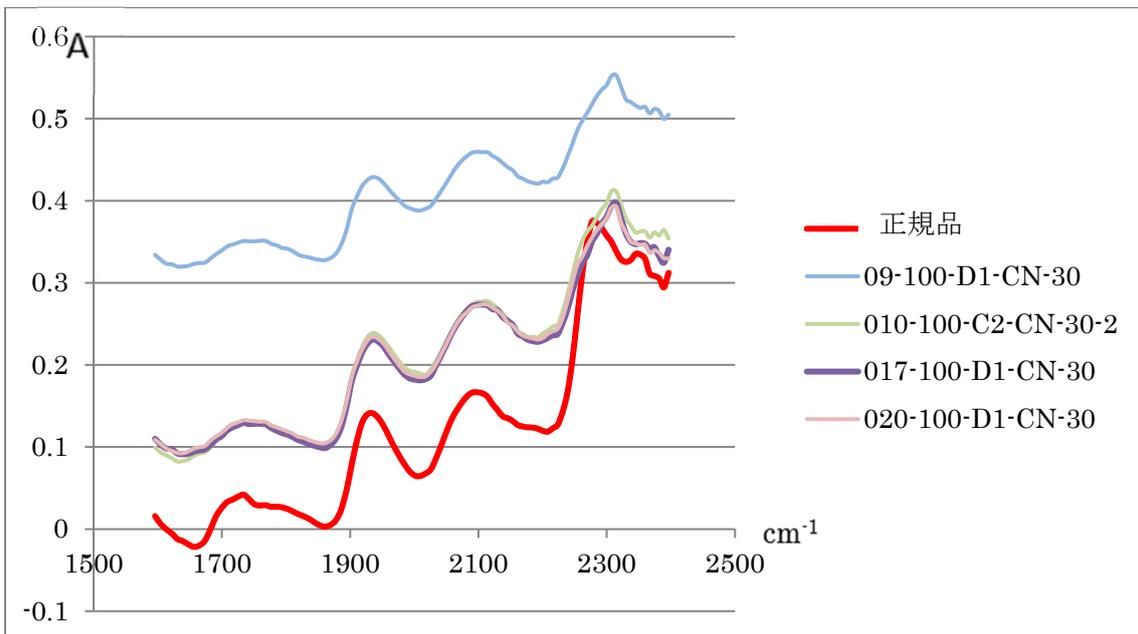


図 6-2 NIR の結果 (2) 100mg 模造品と 20mg 正規品の比較

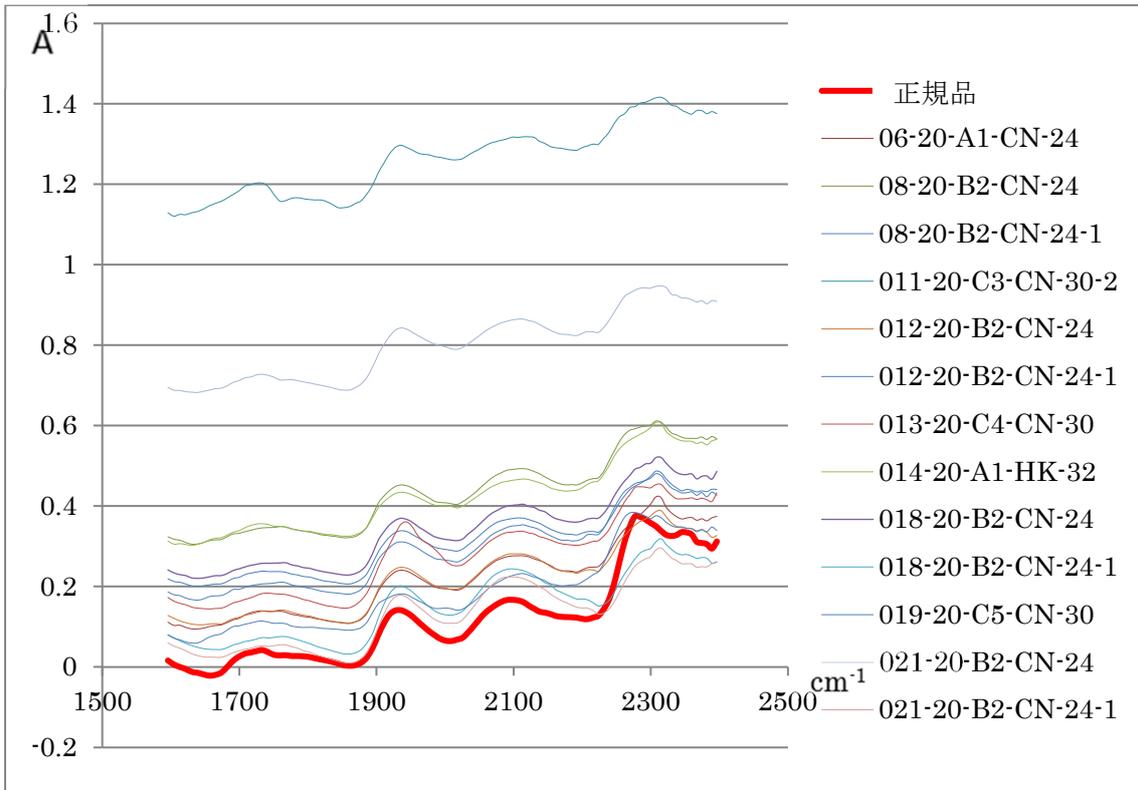


図 6-3 NIR の結果 (3) 20mg 模造品と 20mg 正規品の比較

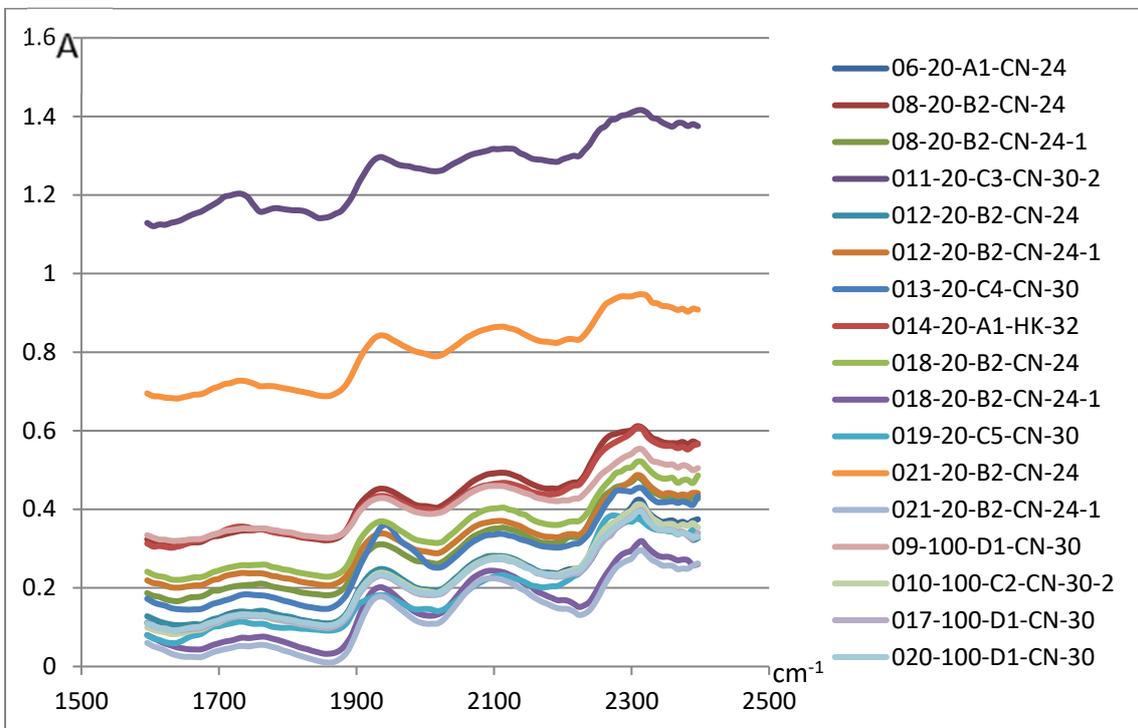


図 6-4 NIR の結果 (4) 100mg 模造品と 20mg 模造品の比較

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
吉田 直子	身近に迫る偽造医薬品	日経ドラッグインフォメーション	4月号	29-32	2015
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 特別 編集号	第92号	16-24	2015

平成27年度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
「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」
平成27年度研究報告書

2016年3月31日 発行

代表者 木村 和子

連絡先 金沢大学医薬保健研究域薬学系 国際保健薬学研究室

〒920-1192 石川県金沢市角間町

TEL/FAX 076-234-4402
