

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28年度 研究報告書

研究代表者 木村 和子

平成29（2017）年3月

目 次

. 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
--	---

. 分担研究報告

1. 被疑製品同定法ガイド (DSCSA) と偽造医薬品の定義の改正 (WHO/MSM) 木村和子・吉田直子	7
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	16
3. メトホルミンの個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究 吉田直子・木村和子・谷本剛・Zhu Shu・松下良	24
4. 個人輸入レビトラを用いた非破壊分析による異同識別と真贗判定に関する研究 吉田直子・木村和子・谷本剛・Zhu Shu・松下良	46
. 研究成果の刊行に関する一覧表	63

• 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】模造医薬品はインターネット上の個人輸入代行サイトを通じて海外から日本の消費者に送付されていたが、国内の薬局や病院など正規流通ルートからも模造医薬品が発見され、患者の手にまで渡っていた。そこで世界の模造薬対策や模造薬による健康被害の実態や、個人輸入薬の保健衛生上の実態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、我が国の模造薬対策強化に資するとともに、消費者の啓発に役立てる。

【方法】(1) 国際的な模造医薬品対策の進展：文献検索・情報収集 (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 2016 年 2 月から 1 年間の英語論文から、模造薬による健康被害論文を抽出した。(3) 個人輸入レビトラを用いた非破壊分析による異同識別と真贋判定に関する研究：レビトラの真正品と模造品について、錠剤の大きさと重量の比較、分光測色計、携帯型近赤外 (NIR) 分光分析、携帯型ラマン分光分析並びに NIR とラマンの主成分分析により、正規品と模造品の非破壊的な異同識別を試みた。(4) メトホルミンの個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究：個人輸入代行サイトを介してメトホルミン 500 mg 錠と徐放錠 (500 mg, 750 mg 及び 1000 mg) を購入した。

【結果及び考察】(1) 国際的な模造医薬品対策の進展：欧州委員会医薬品条約の締約国は 9 か国となり、EU の安全機能表示の施行に向けて承認手続きが整備。米国の医薬品供給網防衛法 (DSCSA) の施行に向けて、被疑製品の同定・通報ガイダンスが公表された。WHO 加盟国メカニズムは偽造医薬品の定義改正を WHO 総会に諮る。(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米国 2 篇、インド、コンゴ各 1 篇で、計 1059 人に健康被害が発生し、うち 11 名が死亡した。(3) 個人輸入レビトラを用いた非破壊分析による異同識別と真贋判定に関する研究：錠剤の大きさ、重量、携帯 NIR 分析及び携帯ラマン分析で真正品と模造品に差異が認められ、主成分分析でも区別された。(4) メトホルミンの個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究：個人輸入代行サイト (24 サイト) から、33 サンプルの 500 mg 錠、7 サンプルの徐放錠 (500, 750 または 1000 mg) の計 40 サンプルを入手した。いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかった。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の価格は、日本の薬価に比べて有意に高かった。

【結論】欧米の模造医薬品対策が進む一方で、模造医薬品による健康被害報告が続いた。模造医薬品の検出に非破壊な手法が有用と考えられた。ネット購入は安価でもなく、消費者の模造医薬品に対する認識向上、対策強化に役立つことを期待する。

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)

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)、医薬品を求めてインターネットにアクセスする消費者の増加が予想された。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、許可対象ではない輸入代行サイトが多数存在し、消費者は海外から自己責任で医薬品を個人輸入することができる。この2種類のサイトの判別は一般消費者に必ずしも容易ではない。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。

そのような中で、我が国でも薬局や病院でハーボニー配合錠の模造品が発見され、患者の手に渡っていた。幸い本件による健康被害は報告されていないが、個人輸入薬による健康被害はこれまで日本でも発生している(横浜H19、出雲2011、奈良H23、kuramoto 2015など)。

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、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とともに、個人輸入薬の保健衛生の実態を把握し、模造薬の特徴や侵入態様を明らかにする。また、迅速確実な模造薬検出法の確立をめざし、非破壊での模造薬の迅速な真贋判定法の開発を図り、模造薬の検出能力の向上を図った。以て模造薬の侵入抑止や消費者の啓発に役立て、我が国の模造薬対策の強化に資することを目的とした。

B & C . 研究方法及び結果

平成28年度に取り上げたのは次の4テーマであった。なお、本報告書では模造薬、模造医薬品、偽造薬、偽造医薬品という用語について、特に区別して用いていない。

(1)国際的な模造医薬品対策の進展(2)模造薬による健康被害に関する調査(3)個人輸入レビトラを用いた非破壊分析による異同識別と真贋判定に関する研究、並びに(4)メトホルミンの個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究。

各分担研究の目的、方法、結果、考察の概要は以下の通りであった。

(1) 国際的な模造医薬品対策の進展

分担研究者 木村和子

研究協力者 吉田直子

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

【方法】 文献と情報の収集・整理。

【結果】 欧州評議会(CoE)、欧洲連合(EU)、米国とWHOの進展を紹介する。

1. CoE 医療品犯罪条約批准国は9か国になり、締約国会議の創設まであと1か国である。

2. 偽造医薬品指令 2011/62/EU により導入された処方せん薬個包装の安全機能について承認申請手続きが公布され、2016 年 4 月から実施された。
3. 米国の医薬品供給網防衛法(DSCSA)の施行に向けて、規則等の整備が進められている。2016 年には被疑製品の同定・通報に関するガイダンスが公表された。
4. WHO 加盟国メカニズム(MSM)では 定義の改正を WHO 総会に諮る。不良医薬品/偽造医薬品に対抗する国家計画開発ガイダンス並びに偽造防止技術と検出方法についても総会に報告される。

【考察】偽造薬対策強化のため 2011 年以降、欧米で条約や新法が作成されたが、2023 年に施行される米国医薬品流通網防衛法を除き、すべて施行段階に入った。各国の規制強化の影響が現れるものと考える。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。

(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、2016 年 2 月から 2017 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】 209 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 199 であった。通読したところ、23 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 4 編であった。2 編は、米国での報告で、偽造アルプラゾラム錠、偽装ナルコ錠に関する報告であった。他、インドでの偽造アババストチン、コンゴでの偽造ジアゼパムもあった。

【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) 個人輸入レビトラを用いた非破壊分析による異同識別と真贋判定に関する研究

分担研究者 吉田直子、木村和子、谷本 剛
研究協力者 Zhu Shu、松下良

【目的】 本研究では、個人輸入により入手したバルデナフィルを主成分とするレビトラについて、非破壊分析法を用いて異同識別を行い、真贋判定を試みた。

【方法】 平成 27 年度に当研究班が個人輸入により入手したレビトラの真正品(n=11)と模造品(n=17)を対象として、錠剤の大きさと重量の比較、携帯型近赤外(NIR)分光分析計、携帯型ラマン分光分析計および分光測色計を用いて、正規品と模造品の非破壊的な異同識別を試みた。また、近赤外分光分析とラマン散乱分析結果について、主成分分析を行った。対照として、錠剤の大きさと重量の比較のは、真正品 20 mg 錠を用いた。他の分析方法において、Bayer AG ドイツ本社より譲渡されたレビトラ 20 mg 錠(メーカー譲渡品)を用いた。また、真正品とメーカー譲渡

品に違いは認められなかった。

【結果・考察】錠剤の大きさ、重量について、20 mg 錠では、横と縦の大きさはほぼ同等だったが、模造品の厚さは真正品に比べて有意に厚かった(Student's t-test, $p<0.05$)。また、模造品の重量は、真正品に比べ、有意に重かった(Student's t-test, $p<0.05$)。非破壊的分光分析の結果、分光測色計を用いた錠剤表面の色差測定の結果、メーカー譲渡品と分光反射率に大きな差異が認められる模造品があつたが、差異が認められない模造品も存在した。いずれの分析においてもメーカー譲渡品と真正品に差異は認められなかった。得られたラマンスペクトルについて主成分分析を行ったところ、メーカー譲渡品と真正品で 1 つのグループ、10 mg OD 錠で 1 つのグループが形成され、それ以外に模造品が分類された。模造品では、ばらつきが大きかったが、3 パターンに分かれていることが確認された。真正品とメーカー譲渡品の NIR スペクトルとラマンスペクトルに違いは認められなかつたが、模造品は、それぞれメーカー譲渡品とは異なるスペクトルを示した。NIR スペクトルについて主成分分析を行ったところ、大きく 3 つに分類され、メーカー譲渡品と真正品で 1 つ、10 mg OD 錠で 1 つ、それ以外に模造品が分類された。

【結論】 非破壊分析を用いたメーカー譲渡品との異同識別により、模造品を検出できることが示された。

(4) メトホルミンの個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究

分担研究者 吉田直子、木村和子、谷本 剛
研究協力者 Zhu Shu、松下良

【目的】 模造医薬品による健康被害が国内外で報告されている。また、東南アジア諸国において、メトホルミンを主成分とする糖尿病治療薬の品質不良品、特に、徐放錠(日本国内未承認)の徐放性が破綻した品質不良医薬

品の流通が確認された。当該品質不良品がインターネットを介した個人輸入により、日本国内に流入する可能性がある。本研究では、メトホルミン錠について、インターネット上の個人輸入代行サイトを介した試買調査を実施し、その真正性と品質を明らかにすることとした。

【方法】 2016 年 1 月に、個人輸入代行サイトを介してメトホルミン 500 mg 錠と徐放錠(500 mg、750 mg 及び 1000 mg)を購入した。

【結果】 メトホルミン錠を広告する個人輸入代行サイト(24 サイト)から、33 サンプルの 500 mg 錠、5 サンプルの 500 mg 徐放錠と 1 サンプルの 750 mg 徐放錠および 1 サンプルの 1000 mg 徐放錠の計 40 サンプルを入手した。いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかつた。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、有意に高かった

(Mann-Whitney's U test, $p<0.05$)。

【考察】 処方箋医薬品であるメトホルミン錠について、インターネットを介した個人輸入では、日本国内の正規医療機関で入手するより費用はかかるが、処方箋を提示することなく、国内未承認規格であつても入手できることが明らかとなつた。これらは、日本人の個人輸入を助長し、不適正使用による健康被害につながる可能性がある。メトホルミン製品の個人輸入は、極力避けるべきと思われる。

D . 考 察

1 . グローバルな規制の強化

CoE 医療品犯罪条約が発効し、あと 1 か国の批准により締約国会議が発足する。EU 模造医薬品指令の施行が最後となった安全機能令が 2016 年に公布され、2019 年の全面施行に向けて加盟国で法令整備が進められている。

今後はこれらの効果を注視したい。また、米国は 2023 年までに流通段階の履歴システム確立を目指しており、その進行が注視される。WHO は世界から官民が結集した IMPACT (International Medical Product Anti-counterfeit Task force) が 2009 年の総会を最後に頓挫したのち、WHO と加盟国政府による加盟国メカニズム (MSM) を発足させた。5 年を経て、国家計画ガイド、認証技術の集約及び定義改正提案を 2017 年 WHO 総会で、評価を受ける。この分野における国際的リーダシップを發揮した。

我が国も偽造ハーボニー配合錠の出現に対し早速、「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会」を構成し、偽造医薬品対策強化に乗り出した。各国の偽造医薬品対策は法体系や偽造医薬品の状況を反映したもので一様ではないが、今後も相互に参照、協力、共同し、それぞれのやり方で、偽造医薬品の撲滅が図られることを期したい。

2 . 模造薬の健康影響

Pubmed 収載の雑誌に、模造薬による健康影響事例の新たな報告が掲載され、死亡を含む健康被害が世界のあちこちで発生しており、引き続きモニターするとともに、専門家、消費者、関係機関に対して、注意喚起し、警鐘を鳴らしていく。

3 . 模造薬の迅速判定法 非破壊分析による異同識別と真贋判定

レビトラの真正品と模造品を対象として、携帯型 NIR 分光分析法、携帯型ラマン分光分析法により、異成分を含有する模造品を非破壊で迅速に艦別できしたことから、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。また、錠剤の大きさと重量も真正品と模造品では異なっており、注意深い観察が役立つ。

4 . 糖尿病治療薬の個人輸入品の安全性

頻用されている糖尿病治療薬メトホルミンがインターネットで販売されている。安値を期待して長期使用患者が購入する恐れがある。メトホルミンに関しては薬価の方が安く、患者 3 割負担ではさらに安く入手でき、個人輸入を行う理由はない。また、アジアの開発途上国では溶出性不良品や徐放性を示さない徐放性製剤が確認されており、それらがネット経由で我が国に入っていないかを確認する。平成 27 年度の当研究班ではオメプラゾール製剤についてアジアで流通する不良品と同じ製品名ながら、異なる製剤が個人輸入されたことを明らかにし、不良品が混入しない保証はなく警鐘を鳴らした。メトホルミンについても同様のことが起きているのか懸念される。

E . 結 論

模造薬は世界中で規制の目をくぐり消費者の手に渡り、健康被害を起こしている。模造薬の流通を阻む効果的な規制や模造薬検出力の向上、模造薬の有害性についての専門家、消費者、企業の認識を高め、模造薬による健康被害を防止することが緊要である。

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ており、健康被害の発生も有り得る。

G . 研究発表

1. インタビュー・講演

- 1) 吉田直子, 身近に迫る模造医薬品, Nikkei Drug Information 2017.03, 028-030.
- 2) 木村和子、創薬の成果を遍布世界に、退任記念講演、平成 29 年 3 月 12 日(日) ANA クラウンプラザホテル金沢 (鳳・西)
- 3) 木村和子、創薬の成果を遍布世界に、薬学系主催最終講義 平成 29 年 2 月 16 日(木) 金沢大学角間キャンパス自然科学大講義棟 レクチャーホール
- 4) K. Kimura, Deceptive medicines from Asia, Creating a Basel Coalition against Falsified Medication, Basel University, 13 Jan. 2017, Basel
- 5) 木村和子, 科学の成果を世界の隅々まで届けたい - クスリを通して -, 第 4 回 中村賞 (金沢大学女性研究者賞), 2016 年 12 月 19 日, 金沢大学
- 6) 木村和子, 偽造医薬品に対する国内外の取組, 4 社合同プレスセミナー, ファイザーブラジル株式会社、バイエル薬品株式会社、日本新薬株式会社、日本イーライリリー株式会社, 2016 年 11 月 24 日, 東京
- 7) 木村和子, 偽造医薬品最前線 - 日本は免れるか -, 岩田レーベル 技術講演会 2016 年 5 月 26 日, 東京

2 . 学会発表

- 1) 木村和子, ZHU SHU, 真田智子, 吉田直子, 坪井宏仁, 松下良, 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究, 第 26 回日本医療薬学会年会, 平成 28 年 9 月 17 日-19 日, 京都
- 2) 吉田直子, 真田智子, ZHU SHU, 坪井宏仁, 松下良, 木村和子, 個人輸入 Cialis を対象とした各種分析による偽造医薬品検出の可能性と偽造パターンの把握, 第 26 回日本医療薬学会年会, 平成 28 年 9 月 17 日-19 日, 京都

. 分担研究報告

- 1. 被疑製品同定法ガイド (DSCSA) と
偽造医薬品の定義の改正 (WHO/MSM)**
(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. メトホルミンの個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究**
(吉田直子・木村和子・谷本剛・**Zhu Shu**・松下良)
- 4. 個人輸入レビトラを用いた非破壊分析による異同識別と
真贋判定に関する研究**
(吉田直子・木村和子・谷本剛・**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**

**被疑製品同定法ガイド (DSCSA) と
偽造医薬品の定義の改正 (WHO/MSM)**

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、WHO の模造医薬品対策を紹介し、我が国の参考に資する。

【方法】 文献と情報の収集・整理。

【結果】 欧州評議会 (CoE)、欧洲連合 (EU)、米国と WHO の進展を紹介する。

1. CoE 医療品犯罪条約批准国は 9 か国になり、締約国会議の創設まであと 1 か国である。
2. 偽造医薬品指令 2011/62/EU により導入された処方せん薬個包装の安全機能について承認申請手続きが公布され、2016 年 4 月から実施された。
3. 米国の医薬品供給網防衛法 (DSCSA) の施行に向けて、規則等の整備が進められている。2016 年には被疑製品の同定・通報に関するガイダンスが公表された。
4. WHO 加盟国メカニズム (MSM) では 定義の改正を WHO 総会に諮る。不良医薬品/偽造医薬品に対抗する国家計画開発ガイダンス並びに偽造防止技術と検出方法についても総会に報告される。

【考察】 偽造薬対策強化のため 2011 年以降、欧米で条約や新法が作成されたが、2023 年に施行される米国医薬品流通網防衛法を除き、すべて施行段階に入った。各国の規制強化の影響が現れるものと考える。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. 文献と情報の収集

主にインターネットにより関連情報や文献を収集、整理し、私訳した。「模造医薬品」と

「偽造医薬品」は特に区別せずに用いているが、国内の場合は模造医薬品、海外は偽造医薬品という場合が多い。

C . 結果

C-1. CoE 医薬品犯罪条約の批准国の増加

2011年10月28日に署名のため開放されたCoE 医薬品犯罪条約は、2016年1月1日に発効した。2017年2月21日までにCoE 加盟国4か国（アルバニア、アルメニア、フランス、ハンガリー、モルドバ、スペイン、ウクライナ）と非加盟国1か国（ギニア）の計9か国が批准書を寄託した¹⁾。

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番目の批准国が寄託して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あと1か国の批准が必要である。

2017年2月現在、CoE47加盟国うち15か国が署名し、非加盟国も3か国が署名している。日本は米国などとともにCoEオブザーバ国である。

C-2. EU の模造医薬品対策の進展-安全機能

偽造医薬品指令2011/62/EUにより1)個包装の安全機能（Safety feature、以下SFと記す）2)有効成分の品質確保3)オンラインでの一般用医薬品販売が規制され、実施のための施行令や委任令が公表されてきた（EC, Implementation measures）。最後に残った処方せん薬個包装の安全機能についても2016年2月9日に委任令（EU）2016/161「ヒト医薬品包装に装着する安全機能規則詳細」が公布され、2019年2月9日から施行される。（平成27年度報告書で報告）

C-2-1 承認されたヒト医薬品包装の安全機能導入の施行計画

安全機能の導入によるヒト承認申請について欧州医薬品庁（EMA）²⁾及び加盟国（相互認証分権手続き調整委員会）³⁾から同内容の施行計画がそれぞれ公表され、2016年4月以降の承認申請に適用された。EMAの新薬承認申請の改正は以下の通りであった。

欧州で承認されたヒト医薬品包装の安全機能導入の施行計画（抄）²⁾

09 Feb 2016
EMA/785582/2014.rev1
ヒト医薬品審査課発

偽造医薬品指令（指令2011/62/EU）及び委員会委任令（EU）2016/161は、製品表示や販売承認に影響する可能性がある。特に、2次元バーコードによる個別識別子（UI）と改ざん防止装置（ATD）からなる安全機能（SF）を処方箋薬及び一部の非処方箋薬包装に導入することに関係する。

欧州医薬品庁（EMA）と欧州委員会（EC）は新たな法令義務を順守させるため申請者と販売承認取得者（MAH）を導くためこの施行計画を作成した。

EMAと品質レビュー文書（QRD）グループはヒト用製品の書式を改正した。

付表 IIIA 第17章及び第18章でUI及びそのキャリアの標準記載によりMAHが2019年2月9日までに安全機能を実施するよう促進する。

ATDは製品情報に影響することは予定されていない。しかし、外装容器がなくATDが直接容器に付される場合は、販売承認申請書に影響する。

（1）法的義務と予定

2016年4月から新たに提出されるMA申請書に適用する

1. 改正QRD書式を用いる

- 2 . 外装容器がなく ATD が直接容器に付され、かつ、ATD が容器と封に影響する場合は、ATD とその影響、封システムについての情報が要求される。(申請第 2 B 卷、3.2.P.2.4 または 3.2.P.7 章)
申請中の販売承認申請書については
1 . 2016 年 3 月のヒト医薬品委員会 (CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use) の意見を付して申請した場合には、改正 QRD の書式即ち、付表 IIIA 第 17 章及び第 18 章で UI 及びそのキャリアの標準記載によられたい。以上。

C-3. 米国医薬品供給網防衛法 (DSCSA) の施行に向けて

米国では医薬品供給網防衛法 (DSCSA) の施行に向けて、規則やガイダンスの公表、コメント要請を順次行っている⁴⁾。DSCSA の中核をなす、流通履歴管理への製品識別子の利用、供給網の技術力の改善並びに DSCSA による要求事項を満たす流通履歴管理システムの同定について、2016 年 4 月 15 日から同年 5 月 16 日にコメントを要請した。コメント要請を再開し 2018 年 4 月 30 日までとなる模様である。

ここでは、2016 年 12 月 9 日に FDA より公表された被疑製品の同定と通告に関するガイダンスの骨子を紹介する

C-3-1 FDA 被疑製品同定・通報ガイダンス (抄)⁵⁾

- 1) 序 (略)
- 2) 背景 (略)
- 3) 被疑製品の同定及び、製造者向け、違法性の可能性が高い製品

取引相手など状況により警戒を強める必要がある。また、被疑薬の疑いが濃い特徴が同

定されることもある。医薬品供給網に被疑薬侵入のリスクが高い特異な状況がある。

(A) 被疑製品が医薬品流通網に侵入するリスクが高まる状況

1 . 取引相手と製品の起源

- ・取引相手が新たな出所から購入
- ・未知出所からの飛び込み販売で入手したもの。取引相手が、飛び込み販売や e-メール、ファックス、電話による宣伝、確立したビジネス関係にない人物や組織からの訪問対面販売で受領した恐れがあるもの。
- ・未知出所からインターネットで購入。取引相手が、良い価格を求めてインターネットで入手したり、または通常の出所から入手できない製品の入手を図ったり、ビジネス関係を確立していない人物・組織に頼ろうとした恐れがあるもの
- ・供給網への被疑薬侵入のリスクを高めるような問題の有る、または疑わしいビジネスであると、取引相手が知っているか、またはそう信じる理由を有する出所からの購入の例として以下のものが挙げられる。

- 1) 取引相手が、違法製品を販売、供給する商取引に関与している
- 2) 取引相手が、スペルミスや不完全な情報など問題あるまたは偽取引の可能性がある経歴や履歴を有している
- 3) 取引相手が、購入しようとしている製品の取引履歴の提供に消極的だったり、適切なタイミングで行わない
- 4) 取引相手が、不完全や疑わしい取引情報、取引明細または取引歴を提供する

2. 製品の供給、需要、履歴、価値

- ・米国において高い需要のある製品
- ・公衆衛生または他の緊急事態との関係から需要が高まる製品(例えば、抗ウイルス薬)
- ・米国で販売量が多いまたは価格が高い製品
- ・「あり得ない良い価格」で提供される製品
- ・以前または過去に偽造されたり、横流しされたことがある製品(例 抗HIV薬、向精神薬や抗がん薬)
- ・以前、または現在、不足に陥った医薬品

現在の不足薬リスト :

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/Shortages/default.htm> and

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/ucm050792.htm>

- ・DSCSAにより違法薬通告されているか、または対象となる薬
- ・FDAの偽造薬警告または積荷窃盗警 告がなされているかまたは対象となる製品

<http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/counterfeitmedicine/default.htm>

and

<http://www.fda.gov/iceci/criminalinvestigations/ucm182888.htm>

3. 製品外観

- ・包装や輸送コンテナの外観(例えば、容器や搬送箱)で疑念を抱かせるもの、(例えば、スペルミスのある表示やその製品の標準表示と色、フォントその他が異なる製品)

- ・外国の識別装置を有する包装(例えば、米国医薬品コード(NDC)で予想されるものと異なる医薬品識別番号など)
- ・表示情報が欠落した包装、例えばロット番号やロットID、有効期限など
- ・FDA承認製品に通常付される可視的保安措置または偽造防止技術の欠落、例えば、ホログラム、色彩変調インク、ネックバンド、透かしなど
- ・怪しい投与剤形(例えば、FDA承認製品とは異なる形、色。異なるまたは異常な押印、異様な匁い。錠剤コーティングの欠け、ひび割れ、染みや不鮮明なインクの押印など低品質の兆候)

(B)取引相手が被疑薬を同定し、製品が被疑薬か否かを実現可能な限り早く決するための勧告

- ・非常に低い価格やあり得ない良い価格
- ・包装や輸送コンテナ(容器や搬送箱)の入念な検査
 - 損傷の兆候(例、開包、封切、損傷、修復、その他の改変)。保証された輸送容器や封緘容器で製品を受領しても、容器の外観を調べること(略)包装や輸送コンテナが最後に受領した同一タイプの製品の積荷から、説明なく変更されていないか確認する(製造者から連絡がないなど)
 - 製品の添付文書の欠落、製品との不一致、何等かの疑念を抱かせるか確認
 - 発出地、消印、その他から製品が予想外の外国組織や出所から発送された
- ・包装上の表示や可能なら個包装表示の入念な検査
 - 表示情報の欠落、例えばロット番号やロットID、NDC、力価など

滲んだ印刷や判読不可能な印刷など
製品情報の改変
スペルミス
表示表面の気泡
「処方箋薬」の記載の欠如
英語がほとんどまたは全くない外国語
ロット番号が外国語
FDA 承認医薬品表示の名称と異なる製品名
製品名が外国語
予期せぬ状況で容器や搬送箱に入れられて輸送された製品
製品上のロット番号や有効期限が外箱と不一致。

C-4. 世界保健機関（WHO）の活動

2012年第65回WHO総会決議「WHA65.19 偽造医薬品」により、貿易や知的財産権の観点を排除して、保健衛生上の観点から加盟国政府と事務局間で不良医薬品/偽造医薬品の抑止、規制を目的として「加盟国間メカニズム（Member State Mechanism、以下 MSM）」が設立された。MSM の第 5 回会合は、日本を含む 47 か国 1 地域の政府が参加して 2016 年 11 月 23～25 日にジュネーブで開催された。「WHA65.19 偽造医薬品」により活動開始後 3 年を経た後に総会が MSM について見直すこととされていたが、第 68 回総会決定「WHA68(12) 偽造医薬品」（2015 年 5 月）により 1 年延期され、第 70 回総会（2017 年 5 月）で見直されることとなった⁶⁾。

第 70 回総会では、第 5 回 MSM の報告とともに、WHO 評価局による審査結果が報告される。

第 5 回 MSM については活動概要とともに次の 3 点が詳細に報告されている⁷⁾。

1. 不良医薬品/偽造医薬品を生み出す行為や活動、言動を予防し発見し、応戦する国家計画開発に関するガイダンス
 2. 不良医薬品/模造医薬品の防止・検出の認証技術
 3. 不良医薬品/模造医薬品 WHO の使用定義
- ここでは 1. 及び 3. を紹介する。

C-4-1. 不良医薬品/偽造医薬品を生み出す行為や活動、言動を予防し発見し、応戦する国家計画開発に関するガイダンス⁷⁾ Appendix 1

本ガイダンスは、国や地域の規制当局によって採用される対策・活動に焦点を当てたものである。目標及び指針は次の通りであった。

目標 1：不良医薬品/偽造医薬品が市場に侵入する行為や活動、言動の予防強化：

望ましい成果

- 1.1 不良医薬品/偽造医薬品につながる行動や活動、言動の削減
- 1.2 製造及び供給網の保全
- 1.3 コミュニケーション、教育、認識の改善
- 1.4 すべての関係者間で協力、連携の強化
- 1.5 企業の責任の増加
- 1.6 規制者による監視の強化

目標 2：不良医薬品/偽造医薬品の発見、良医薬品/偽造医薬品につながる行動や活動、言動の発見割合の向上：

望ましい成果

- 2.1 監視の改善
- 2.2 被疑事件の効果的検査

- 2.3 製品が不良医薬品/偽造医薬品である確認の効率化
- 2.4 警戒システムの改善
- 2.5 (国や地域当局の技術的、財政的実態に応じた)的確なテクノロジー
- 2.6 研究所の能力、可能性の強化
- 2.7 関係者の情報と経験の活発な交換

目標3: 不良医薬品/偽造医薬品対応の効果向上、不良医薬品/偽造医薬品につながる行動や活動、言動への対応効果の向上

- 3.1 確定的な不良医薬品/偽造医薬品につながる行動、活動、言動の効果的告知
- 3.2 発見された不良医薬品/偽造医薬品に関し、より効果的なコミュニケーションと認識
- 3.3 不良医薬品/偽造医薬品からの効率的、効果的除去
- 3.4 不良医薬品/偽造医薬品並びに不良医薬品/偽造医薬品につながる行動、活動、言動への対応の改善
- 3.5 取締りの改善
- 3.6 不良医薬品/偽造医薬品につながる行動、活動、言動の調査の効率化
- 3.7 法律/規制ツール、対策の強化
- 3.8 すべての関係者間での協力、連携の強化

C-4-2. 不良医薬品/偽造医薬品の防止・検出の認証技術⁷⁾ Appendix 2

履歴管理システムについては第4回 MSMで詳しく報告され、平成27年度本報告書において報告した。

C-4-3. 不良医薬品/偽造医薬品の作業用定義⁷⁾ Appendix 3

(1) MSMでの総意で、次のような定義の変更について総会での承認を求める。

(a) 不良医薬品：規格外医薬品とも称される。承認された医薬品だが、品質基準や品質規格を満たしていない医薬品

(b) 無承認・無許可医薬品：販売/流通または使用される市場の規制当局の審査や承認を経ていない医薬品、国や地域の規則や法律で許される条件に依る。原産国/地域当局から関連する承認を取得または取得していない可能性もある。

(c) 偽造医薬品：同一性や組成、起源に関して故意・不正に虚偽表示した医薬品知的財産権に関する事項についてはこの定義では考慮されていない。故意・不正虚偽表示には置換、不純物添加、承認医薬品の再生や未承認医薬品の製造に及ぶ。

「同一性」とは、名称、表示、包装、承認薬の真正性を裏付ける文書をいう、

「組成」とは医薬品の含有物や成分で、規制当局に承認・認可された適用規格に合致するもの、

「起源」とは 販売承認取得者、製造者、輸入者、輸出者、流通者、小売り者など適用可能な者及び名称、住所を含む同一性をいう、

医薬品はいづれかの国で販売が承認されていないことをもって偽造医薬品とされるものではない。

(2) MSM では不良医薬品/模造医薬品を Substandard/spurious/false-labelled/falsified/counterfeit medical products (SSFFC)と表現してきたが、substandard and falsified medical products とする (図1)

D. 考察

模造薬対策強化のため 2011 年以降、欧米で条約や新法が作成されたが、2023 年に施行される米国医薬品流通網防衛法を除き、すべて施行段階に入った。さらに、二次包装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おり、各国の規制強化の影響が追々現れるものと考えられる。具体的にその成果が示されるタイミングは、CoE 条約についてはさらに一か国の批准により発足する締約国会議や、EU 模造医薬品指令 2011/62/EU 第 3 条により 2024 年までに実態報告される報告書である。米国 FDA は DSCSA の施行に向けて、2014 年以降卸や第三者ロジスティック業者の免許規則や被疑薬同定ガイダンス等を公表してきた。流通各段階での電子的 track and trace システムの導入はこれからであり、コメント期間が 1 年延長されたこともあり、簡単な事業ではないことが察せられる。

欧米から締め出された模造薬がこの規制強化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。

E 結論

CoE 条約は批准国の増加を待ち、EU 偽造医薬品指令は 2019 年の完全施行に向けて準備は完了した。FDA は DSCSA の施行に向けて進行中であり、WHO/MSM は

5 年間の活動により、定義の改正など一定の成果を挙げた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

招待講演

- 1) 木村和子 世界の偽造医薬品対策 医療用医薬品の偽造品流通防止 のための施策のあり方に関する 検討会 平成 29 年 3 月 29 日(水)
- 2) 木村 和子、創薬の成果を遍く世界に、退任記念講演、平成 29 年 3 月 12 日(日) ANA クラウンプラザホテル金沢 (鳳・西)
- 3) 木村 和子、創薬の成果を遍く世界に、薬学系主催最終講義 平成 29 年 2 月 16 日(木) 金沢大学 角間キャンパス自然科学大講義棟 レクチャーホール
- 4) K. Kimura, Deceptive medicines from Asia, Creating a Basel Coalition against Falsified Medication, Basel University, 13 Jan. 2017, Basel
- 5) 木村和子, 科学の成果を世界の隅々まで届けたい - クスリを通して -, 第 4 回 中村賞 (金沢大学女性研究者賞), 2016 年 12 月 19 日, 金沢大学
- 6) 木村和子, 偽造医薬品に対する国内外の取組, 4 社合同プレスセミナー, ファイザー株式会社、バイエル薬品株式会社、日本新薬株式会社、日本イーライリリー株式会社, 2016 年 11 月 24 日, 東京
- 7) 木村和子, 偽造医薬品最前線 - 日本は免れるか -, 岩田レーベル技術講演会 2016 年 5 月 26 日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

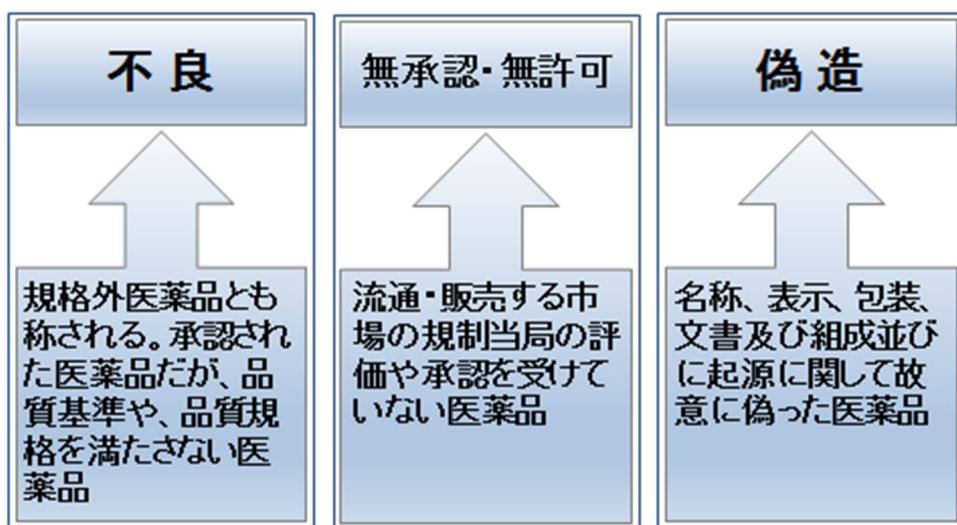
なし

I. 参考文献

- 1) Council of Europe, Chart of signatures and ratifications of Treaty 211, Status as of 21/02/2017, <http://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/211/signatures> accessed 01/03/2016
- 2) European Medicines Agency, Human Medicines Evaluation Division Implementation plan for the introduction of the safety features on the packaging of centrally authorised medicinal products for human use, 09 February 2016 EMA/785582/2014 rev.1
- 3) Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human, Implementation plan for the introduction of the safety features on the packaging of nationally authorised medicinal products for human use Doc. Ref: CMDh/345/2016 February 2016
- 4) USFDA, Drug Supply Chain Security Act (DSCSA) Implementation Plan, Page Last Updated: 03/01/2017
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugIntegrityandSupplyChainSecurity/DrugSupplyChainSecurityAct/ucm382022.htm>
accessed 15/03/2017
- 5) FDA, Guidance for Industry : Drug Supply Chain Security Act Implementation : Identification of Suspect Product and Notification December 2016、expiry date 12/31/2018
- 6) SIXTY-EIGHTH WORLD HEALTH ASSEMBLY, Decisions and list of resolutions, A68/DIV./3 p9, 5 June 2015
- 7) SEVENTIETH WORLD HEALTH ASSEMBLY, Member State mechanism on substandard/spurious/falsey-labelled/falsified/ counterfeit medical products Report by the Director-General, A70/23 20 March 2017, 2017

(図1)

WHOの作業用定義



加盟国機構(MSM)はSSFFC(substandard/spurious/falseylabelled
/falsified /counterfeit に代わり、substandard 及び falsified を提案した。

出典:加盟国メカニズムからWHO給余へ勧告
A/MSM /5/8 Annex3 9 Jan.2017私訳

著者:大手真実会員会議事部 三井浩志
校稿:大村 太子

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、2016 年 2 月から 2017 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】209 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 199 であった。通読したところ、23 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 5 編であった。3 編は、米国での報告で、偽造アルプラゾラム錠、偽装ナルコ錠、無菌処理のされていない静脈内注射液に関する報告であった。他、インドでの偽造アバストチン、コンゴでの偽造ジアゼパムもあった。

【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とこと、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に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等で調査をした。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、2016 年 3 月から 2017 年 3 月の間に PubMed に掲載された文献を新たに検索した(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 . 研究結果

まず 203 の論文がヒットした。そのうち、英語で書かれた論文数は 199 で、通読したところ、176 の論文は、SFFC (spurious/false-labeled/falsified/count erfeit) 薬に関する内容でないため除外した。残る 23 論文の内容を確認したところ、5 つの論文が計 5 つ(それぞれ 1 つ)のケースを報告していた。3 件は、米国で起きた事例で、偽造アルプラゾラム錠、偽造ノルコ錠®、非滅菌静脈内注射液であった。そして、インドでの偽造アヴァスチン®、コンゴにおける偽造ジアゼパム錠に関する報告である(表 1)。

C1. 偽造アルプラゾラム錠剤

2015 年 10 月 15 日～12 月 31 日の間に、米国・カリフォルニア州中毒事故管理センター (The California Poison Control System: CPC) は、8 人の患者を特定した。患者は、フェンタニル、場合によってはエチゾラムを含有することが判明した、偽造アルプラゾラム錠剤の有害作用に苦しんでいた。患者の年齢は 8 ヶ月から 45 歳まで、中枢神経系のうつ病が最も一般的な特徴であった。合計 8 人の患者のうち 4 人が心血管症状を示したが、ほとんどは 24 時間以内に回復した。両側心室性心不全を発症した患者 3 人は 5 日後に回復し、心停止後に搬送された患者 8 人は 2 日後に回復した。そのアルプラゾラム錠剤がどのように製造されたかは不明である。しかしながら、回収された錠剤に見られる特性を有する薬剤は、オンラインで購入することができる[3]。

C2. サンフランシスコの偽造 Norco®

2016年3月25日～4月5日の間、CPCSは、偽造Norco錠®の服用および中毒を7人確認した。Norco錠®は、本来はアセトアミノフェンおよびヒドロコドンを含有するが、この偽造さ錠剤には、主としてフェンタニルおよびプロメタジンが含まれていた。偽造Norco®の服用により、恶心、嘔吐、中枢神経系のうつ病、および呼吸抑制といった重篤な副作用が起きる。患者の1人から得られた錠剤の分析では、フェンタニル3.5mg、プロメタジン2.3mg、セトアミノフェン39.2mg、および微量のコカインが含まれていた（図2）。患者の血清フェンタニルレベルは、1.6～10.1ng/mL（鎮痛の治療範囲：0.6～3.0ng/mL）であった。偽造薬、特にフェンタニルを含む薬物の拡散は、新たな重大な公衆衛生上の脅威である[4]。

C3. インドの偽造アバスチン（ベバシズマブ）

インドのグジャラート州で、ベバシズマブの単一バイアルから、同薬使用後に眼内炎が15人に集団発生した。バイアルの包装は本物であると思われたが、その内容物の分析では、微生物汚染が認められ、ベバシズマブの効果は認められなかった。結果、インドの中央医薬品規格管理機構（India's Central Drugs Standards Control Organization: CDSCO）は、眼内へのベバシズマブの使用を禁止した[5]。

C4. 米国の非滅菌静脈内注射液（誤用）

2015年1月、米国食品医薬品局（The US Food and Drug Administration: FDA）は、少なくとも40人の患者が非滅菌の静脈内注射を受け、有害事象をもたらし、1人は死亡したと報告した。

後に、FDAは、40人の患者のうち26人が、インフルエンザ様症状から敗血症に至る有害事象があったとニュースを更新した。26人のうち2人が死亡し、11人が入院した。

FDAの実験分析では、サンプルは多量のエンドトキシンと細菌汚染されていることが確認された。含有されていた細菌は、例えば、バチルス属細菌、海洋細菌、シュードモナス属細菌、リゾビウム・ラジオバクター、スフィンゴモナス・コーリエンシス、スフィンゴモナス・トゥルーペリ、スフィンゴビウム属細菌などである。それらは、米国における0.9%食塩水の供給不足が1つの原因であったかもしれないとされた[6, 7]。

C5. コンゴでのジストニー反応の蔓延

2014年12月～2015年8月の間、コンゴ民主共和国北東部地域で、1029人以上の患者が急性ジストニー反応を起こしていた。内訳は、男性448人（48.2%）、5歳未満311人（33.4%）、5～15歳265人（28.5%）、15歳以上354人（38.1%）であった。入院期間の中央値は3.7日（範囲1～10）であった。11例が死亡し、5例は5歳未満であった。当初、頸部硬直と思われる頸部の痙攣のために、医療従事者は髄膜炎を疑った。しかし、さらなる調査では、細菌性髄膜炎はこの大流行の原因ではないことが示唆された。コンゴ民主共和国で実施された詳細な調査では、さまざまな病気を治療するために患者がジアゼパムを服用していたことが判明した。ジアゼパムと表示された製品の検査室分析では、ジアゼパムは含まれておらず、1錠あたり10～20mgのハロペリドールが含まれていた（図3）[8, 9]。

D. 考 察

2016年3月から2017年3月の間にPubMedに掲載された模造薬とその健康被害について記載されている論文を、検索・抽出した。偽造薬による重篤な健康被害のあったことが判明した。

前年度までにわかったことは、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がある。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。

E. 結 論

偽造薬は重い犯罪であり、潜在的には非医療製品の偽造よりも損害が大きい。薬物の誤用や不良医薬品防止のための方法論はまだ不十分である。将来の研究では、入手可能な流通経路をすべて特定するための方法論を探る必要がある。主な利害関係者の認識と関与に関する調査は、偽造薬を含む不良医薬品による健康被害を世界規模で把握するために不可欠である。

今回の文献調査は、偽造薬による最近の健康被害を探す小さな試みであった。本研究で把握されなかった健康被害も起きている可能性があり、実際の医薬品の流通経路と健康被害を推定するためには、さらなる調査が必要である。

F. 引用文献

1. Forzley M. Counterfeit goods and the public health and safety. International Intellectual Property Institute. July 2003. Available from-<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:oSkbXrMj0RgJ:www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/oct03/102703/03N-0361-emc-00000401.doc+&cd=1&hl=en&ct=clnk&gl=jp>.
2. Degardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. J Pharm Biomed Anal. 2014; 87: 167–75.
3. Arens AM et al. Adverse Effects from Counterfeit Alprazolam Tablets. JAMA Intern Med. 2016; 176 (10):1554-1555.
4. Vo KT et al. Counterfeit Norco Poisoning Outbreak — San Francisco Bay Area, California, March 25–April 5, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65 (16): 420-3.
5. Stewart MW et al. Counterfeit Avastin in India: Punish the Criminals, Not the Patients. Am J Ophthalmol. 2016; 170: 228-231.
6. Torrie J, Cumin D, Sheridan J et al. Fake and expired medications in simulation-based education: an underappreciated risk to patient safety. BMJ Qual Saf. 2016; 25:917-920.
7. US-FDA. Simulated IV Solutions from Wallcur: CDER Statement- FDA's Investigation into Patients being Injected. 2015. Available from-<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm430360.htm>.
8. Peyraud N et al. An epidemic of dystonic reactions in central Africa. Lancet Glob Health. 2017; 5(2): e137-e138.
9. WHO. Medical Product Alert No. 4/2015. Adverse reactions caused by Falsified Diazepam in Central Africa. Available from-http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert4_2015DiazepamEN.pdf.

表1 偽造薬による健康被害報告(2016年3月～2017年3月)

No.	年/国	健康被害	原因	引用文献
1	2015/米国	子ども1人を含む8人が重篤な症状を呈した。	アルプラゾラム錠に、フェンタニルとエチゾラムが含有されていた。	Arens AM et al. Adverse Effects from Counterfeit Alprazolam Tablets. JAMA Intern Med. 2016; 176 (10):1554-1555.
2	2016/米国	7人が重篤な症状を呈した。	偽造ナルコ®錠に、フェンタニルとプロメタジンが含有されていた。	Vo KT et al. Counterfeit Norco Poisoning Outbreak — San Francisco Bay Area, California, March 25–April 5, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65 (16): 420-3.
3	2015/インド	15人が眼内炎を呈した。	ベバシズマブ静注液が汚染していた。	Stewart MW et al. Counterfeit Avastin in India: Punish the Criminals, Not the Patients. Am J Ophthalmol. 2016; 170: 228-231.
4	2014/米国 (誤用)	26人がインフルエンザ様症状を示し、2人が死亡、8人が入院した。	静注液が、滅菌されておらず、エンドトキシンを產生する細菌に汚染されていた。	Torrie J, Cumin D, Sheridan J et al. Fake and expired medications in simulation-based education: an underappreciated risk to patient safety. BMJ Qual Saf. 2016; 25:917-920.
5	2014/コンゴ	1029名が急性のジストニア症状を示し、うち11名(5名は5歳未満)が死亡した。	ジアゼパム錠に10-20mgのハロペリドールが含まれていた。	Peyraud N et al. An epidemic of dystonic reactions in central Africa. Lancet Glob Health. 2017; 5(2): e137-e138.

図1 本物のXanax錠と比較した、偽造Alprazolam(Xanax)錠
偽造Alprazolam錠(左)には、フェンタニル3.4 mgおよびエチゾラム10.6 μgのが含まれていた。右は、真性品のXanax錠2 mg(ファイザー)。



図2 4錠の偽造 Norco錠®

偽造 Norco錠®を服用した7人の患者の1人から入手した錠剤



図3 ハロペリドールを含有した偽造ジアゼパム錠

左) 錠剤は薄い黄色で、中央に割線が入っており、反対側に AGOG という文字がある。

右) 錠剤は、1000錠用の白色プラスチックボトルに入れられ、商品名は SOLINA と表示され、CENTAUR Pharmaceuticals 社製の「Diazepam 錠 5mg」と表示がある。



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

メトホルミンの個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究

分担研究者 吉田直子（金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学）
 木村和子（金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学）
 谷本 剛（同志社女子大学薬学部医薬品分析学）
研究協力者 Zhu Shu（金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学）
 松下 良（金沢大学医薬保健研究域臨床薬物情報学）

研究要旨

【目的】模造医薬品による健康被害が国内外で報告されている。また、東南アジア諸国において、メトホルミンを主成分とする糖尿病治療薬の品質不良品、特に、徐放錠（日本国内未承認）の徐放性が破綻した品質不良医薬品の流通が確認された。当該品質不良品がインターネットを介した個人輸入により、日本国内に流入する可能性がある。本研究では、メトホルミン錠について、インターネット上の個人輸入代行サイトを介した試買調査を実施し、その真正性と品質を明らかにすることを目的とした。

【方法】2016年1月に、個人輸入代行サイトを介してメトホルミン500mg錠と徐放錠（500mg,750mg及び1000mg）を購入した。

【結果】メトホルミン錠を広告する個人輸入代行サイト（24サイト）から、33サンプルの500mg錠、5サンプルの500mg徐放錠と1サンプルの750mg徐放錠および1サンプルの1000mg徐放錠の計40サンプルを入手した。いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかった。個人輸入メトホルミン500mg錠の1錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、有意に高かった（Mann-Whitney's U test, p<0.05）。

【考察】処方箋医薬品であるメトホルミン錠について、インターネットを介した個人輸入では、日本国内の正規医療機関で入手するより費用はかかるが、処方箋を提示することなく、国内未承認規格であっても入手できることが明らかとなった。これらは、日本人の個人輸入を助長し、不適正使用による健康被害につながる可能性がある。メトホルミン製品の個人輸入は、極力避けるべきと思われる。

A. 研究目的

A-1. 背景

2012 年に東南アジア諸国において、メトホルミンを主成分とする糖尿病治療薬の品質不良品、特に、徐放錠（日本国内未承認）の徐放性が破綻した品質不良医薬品の流通が確認された¹⁾。当該品質不良品がインターネットを介した個人輸入により、日本国内に流入する可能性がある。

また、インターネットを介して個人輸入される医薬品について、偽造医薬品/品質不良医薬品の存在が報告されているが、慢性疾患治療薬についての調査はほとんど行われておらず、実態は不明である。

A-2. 目的

インターネットを経由して個人輸入したメトホルミンについてその品質および真正性を調査する。

B. 研究方法

B-1. 製品の購入

B-1-1. 購入サイトの選択

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「メトホルミン 個人輸入」を用いて日本語サイトを検索した。これらの検索式で抽出できたサイトのうち、銀行振り込みでの支払いが可能であった全サイトを購入対象サイトとした。

B-1-2. 購入対象製品

海外承認規格は普通錠 500 mg、625 mg、750 mg、850 mg、1000 mg の 4 種類であり、また徐放錠 500 mg、750 mg および

1000 mg の 3 種類である。

国内承認規格は普通錠 250 mg、500 mg の 2 種類であり、徐放錠は国内未承認である。

サイト検索の結果、ほとんどのサイトで普通錠 500 mg 錠が販売されており、また国内承認規格のうち 500 mg が最大であることから購入する規格は 500 mg とし、品質不良品の存在が指摘されている徐放錠 500 mg、750 mg および 1000 mg も購入した。

1 サイトあたりの購入数は 60 錠以上とした。また、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た場合、その両方を購入した。

B-1-3. 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 つの製品とみなしした。

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

- 1) Table1 と対応した購入したサイトの番号
- 2) 規格 (500, 500 mg ; 750, 750 mg ; 1000, 1000 mg)
- 3) 包装 (A, PTP シートタイプのみ; B, ボックスタイプ; C, ボトルタイプ)
- 4) 発送国 (SG, シンガポール; HK, 香港; USA, アメリカ; IN, インド; MY, マレーシア; TW, 台湾; TH, タイ)

- 5) 入手錠数
- 6) 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のみ、入手日が早い順に番号を付した。

C. 結果

検索エンジン Google Japanにおいて、検索ワード「メトホルミン 個人輸入」を用いて日本語サイトを検索した結果、32 サイトがヒットし、そのうち、メトホルミン錠を広告する全ての個人輸入代行サイト（24 サイト）から、33 製品の 500 mg 錠（Table 1）、5 製品の 500 mg 徐放錠と 1 製品の 750 mg 徐放錠および 1 サンプルの 1000 mg 徐放錠（Table 2）の計 40 製品を入手した。そのうち、先発品は 4 製品であり、後発品は 36 製品であった。

なお、Table 3 に示す 18 サンプルについては、注文したが購入に至らなかった。その理由は、以下の通りである。

- 在庫切れ（10 サンプル）
 - 確認メールなし（徐放錠 2 サンプル）
 - サイトがなくなった（1 サンプル）
 - クレジットカット払いのみ（2 サンプル）
 - インド側の取扱い終了（3 サンプル）
- 500 mg 錠の製品の中でサンプルコード（32-500-A7-SG-50）は発送国がシンガポールであったが、製品の PTP シートと添付文書の表示言語は日本語であった。また、添付文書の製造販売元は「東和薬品株式会社」であった。製品には箱がなく、使用期

限と製造番号は添付文書に外箱の当該部分のコピーと思われるものが貼付されていた。日本市販品（メトホルミン塩酸塩錠 500 mg MT 「トーワ」）（Figure 3）の添付文書（Figure 4）に、使用期限と製造番号の記載はない。

添付文書の言語を Table 4 に示した。全部 40 製品中、11 製品に説明文書が同封されていた。記載された言語は、日本語が 1 製品、英語が 9 製品、中国語が 1 製品であった。日本語以外の説明文書が同封されていた製品では、日本語の説明書は同封されていなかった。

メトホルミン価格について、メトホルミン 500 mg 錠 1 錠あたりの薬価は、先発品で 16.7 円/錠、後発品で 9.6-9.9 円/錠であった。今回入手したメトホルミン 500 mg 錠の平均価格は、 33.5 ± 18.2 円/錠であった。また、その中で先発品の平均価格は、 38.7 ± 13.4 円/錠で、後発品の平均価格は、 32.4 ± 18.8 円/錠であった。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価（後発品）に比べて、高かった。

いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかった。

D. 考察

今回入手した製品の中には日本製品が 1 製品（32-500-A7-SG-50）あった。本来日本で製造された医薬品は、製造会社から卸業者を介して病院や薬局に配達され、消費者の手元に届くこととなるが、今回日本製品が入手できたことから、この流通経路から外れた正規外の医薬品の流通経路が存在することが示唆された。

本研究で国内承認されなかった徐放錠

も入手した。我が国で未承認であることから日本人の使用について評価されておらず、医薬品副作用被害救済制度の対象にもならない。これらの個人輸入で消費者者が背負う保健衛生上のリスクは非常に大きく、一般消費者が安易に自己判断で医薬品個人輸入を行わないように認識を高めることが必要である。

医師や薬剤師の指導なく個人輸入代行業者を介して医薬品を入手した消費者が、医薬品を服用するにあたり製品の添付文書や説明書を参考にすることが考えられる。しかし、今回入手した製品では添付文書が入っていないものが多くあった。また、日本語以外の添付文書が同封されている製品において日本語の説明書が同封されている製品は無く、日本語以外の添付文書のみでは情報が不十分だといえる。医薬品の不適正使用は副作用等の健康被害につながるため、消費者の健康被害が危惧される。

個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の 1錠あたりの価格は、日本の薬価よりも高価であり、日本の正規医療機関を通じて入手した場合と比べて、費用面でメリットがあるとは考えにくい。一方で、いずれの日本語サイトでも、製品購入の際に処方箋を要求されなかった。このことは日本人の個人輸入を助長し、間違った使用法による健康被害につながる可能性がある。

D-2. 今後の計画

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発送国と発送業者の実態調査を行うとともに、高速液体クロマトグラフィ分析法を用いて、定性的、

定量的に品質を評価する。

また、個人輸入したメトホルミン製剤と東南アジア諸国で品質不良が指摘されたメトホルミン製剤との比較、品質不良品が検出された場合には、その原因追究を行う。

さらに、近赤外分光分析（NIR）等の非破壊分析法を用いて、品質不良品と品質評価で問題のなかった製品との異同識別を試みる。

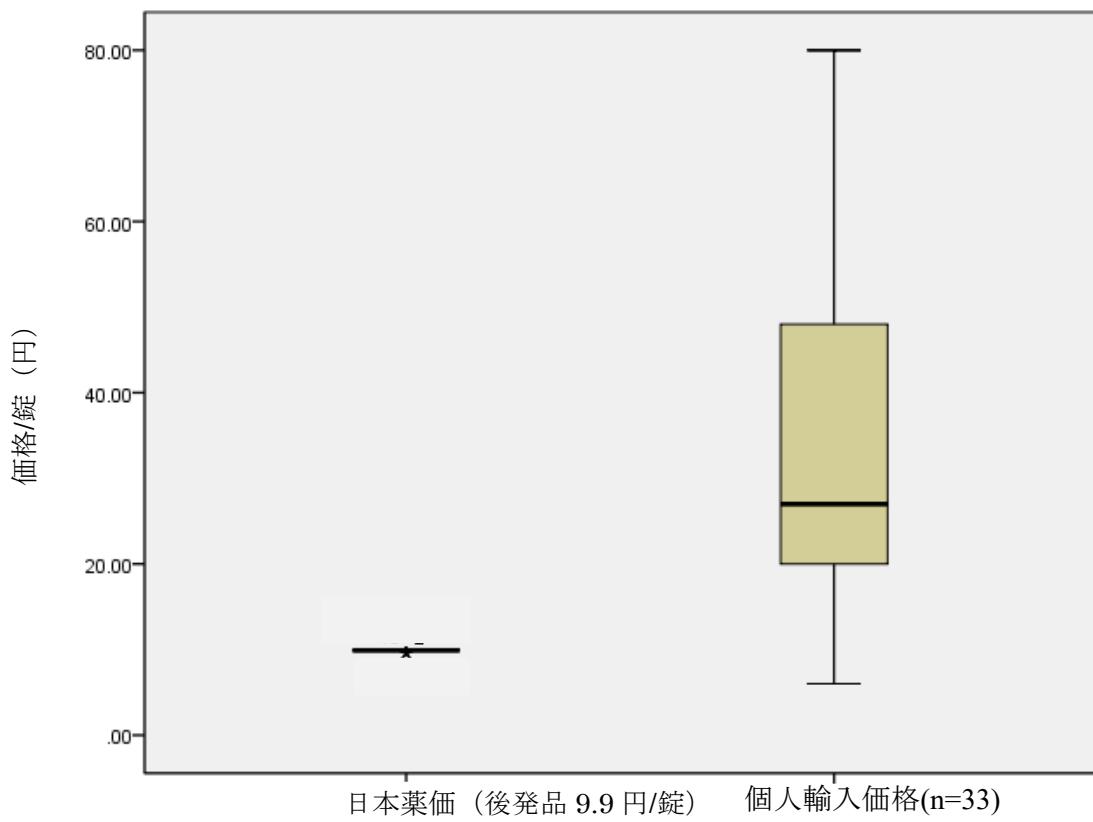


Figure.1 メトホルミン（500 mg）1錠あたりの価格：日本薬価（後発品）と個人輸入価格の比較

Table 1. 個人輸入したメトホルミン 500mg 錠のサイト情報

No.	サイト名	製品名	サンプルコード	責任者	メーカー	包装	発送国	値段(円)	1錠あたりの価格(円)	発注サイト URL アドレス
1	サイト 1	グリシフェージ (メトホルミン) Glyciphage (Metformin)	01-500-A1-SG-60	責任者 1	Not Specific	A	星 ^{※2}	930	15.5	https://www.kusuriya3.com/glyciphage-getformin-500mg.html
2	サイト 2	メトホルミン 500 mg	02-500-B1-SG-100	責任者 2	Intas Pharmaceuticals Ltd	B	星	1980	19.8	https://www.idrugstore.jp/product/322428
3	サイト 3	メトホルミン 500 mg	03-500-A2-SG-100	不明	USV	A	星	1244	12.44	http://www.japanrx.com/jpn/%E3%83%A1%E3%83%88%E3%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%B3-%E9%8C%A0-p-1341.html
4	サイト 4	Glucophage グルコファージ	4-500-A3-TH-100	責任者 3	OLIC Limited	A	泰	4800	48	http://www.idrugmt.asia/lyfestyle/glucophage.html
		メルビンジェネリック (製品名: Metformin)	5-500-B2-SG-56		Teva UK Limited	B	星	4300	76.8	http://www.idrugmt.asia/lyfestyle/metformin.html
		メルビンジェネリック (製品名: Metformin)	6-500-B3-SG-100		Apotex Pty Ltd	B	星	5200	52	http://www.idrugmt.asia/lyfestyle/metformin.html

Table 1 個人輸入したメトホルミン 500mg 錠のサイト情報(cont.)

No.	サイト名	製品名	サンプルコード	責任者	メーカー	包装	発送国	値段(円)	1錠あたりの価格(円)	発注サイト URL アドレス
5	サイト 5	メルビンジエネリック (製品名 : Metformin)	7-500-B3-SG-100	責任者 4	Apotex Pty Ltd	B	星	2700	27	http://www.digitalinformationservice.net/jp/products/detail.php?product_id=1347
6	サイト 6	APO-メトホルミン	8-500-B3-SG-100	責任者 5	Apotex Pty Ltd	B	星	2308	23	http://www.tranqlshop.net/item/3951
7	サイト 7	メトホルミン 100錠	9-500-C1-US-100	責任者 6	Not Specific	C	米	4958	50	http://www.ipsjapan.co.jp/products/detail.php?product_id=6056
8	サイト 8	メルビンジエネリック (メトホルミン)	10-500-B2-SG-56	責任者 7	Not Specific	B	星	3150	56	http://www.bestdrug.org/metformin.htm

Table 1 個人輸入したメトホルミン 500mg 錠のサイト情報(cont.)

No.	サイト名	製品名	サンプルコート	責任者	メーカー	包装	発送国	値段(円)	1錠あたりの価格(円)	発注サイト URL アドレス
9	サイト 9	Siamformet (メトホルミン)	11-500-A4-TH-100	責任者 8	Siam Bheasach	A	泰	2,700	27	http://whats-health.com/products/detail.php?product_id=1082
		Metformin GPO (メトホルミン)	12-500-B4-TH-100		GPO	B	泰	2,500	25	http://whats-health.com/products/detail.php?product_id=1369
10	サイト 10	Metformin (ジェネリックメルビン)	13-500-B2-SG-112	責任者 9	Teva UK Limited	B	星	2,205	39	https://m-hk.org/pdt/012523_metformin500mg28tabs.html
		Apo-Metformin	14-500-B3-SG-100		Apotex Pty Ltd.	B	星	2,526	25	https://m-hk.org/pdt/012356_apometformin500mg.html
		Zomet メトホルミン	15-500-B1-SG-100		Intas Pharmaceuticals Ltd	B	星	2,194	22	https://m-hk.org/pdt/018697_zomet500mg.html
11	サイト 11	Exermet	16-500-B1-SG-60	不明	Intas Pharmaceuticals Ltd	B	星	4800	80	http://www.starline.co.jp/a2/chemist/metformin.html
12	サイト 12	グリシフェージ (メトホルミン)	17-500-A1-SH-60	責任者 10	Not Specific	A	星/香港	900	15	https://www.toyamado.com/%E3%82%B0%E3%83%AA%E3%82%B7%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%BC%E3%82%B8-
13	サイト 13	グルコファージ	18-500-A5-TW-200	不明	MERCK	A	台	5390	54	http://generic-asian.website/item/glucophage-2.html

Table 1 個人輸入したメトホルミン 500mg 錠のサイト情報(cont.)

No.	サイト名	製品名	サンプルコート	責任者	メーカー	包装	発送国	値段(円)	1錠あたりの価格(円)	発注サイト URL アドレス
14	サイト 14	メトホルミン Okamet 500 mg 200錠	19-500-A1-IN-200	責任者 11	Cipla Ltd	A	印	4200	21	http://kusuri-chumon.name/kent_item/glucophage-2.html
15	サイト 15	グリコメット (塩酸メトホルミン)	20-500-B5-SG-100	責任者 12	Not Specific	B	星	3080	31	http://ii-kusuri.org/products/detail.php?product_id=832
16	サイト 16	メトチェック (塩酸メトホルミン)	21-500-C2-HK-1000	責任者 10	PSM Health Care	C	香港	5900	6	https://www.kusuriexpress.com/product/%E3%82%B0%E3%83%AA%E3%82%B3%E3%83%83%A1%E3%83%83%E3%83%88%EF%BC%88%E5%A1%A9%E9%85%B8%E3%83%A1%E3%83%88%E3%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%83%B3%EF%BC%89500mg.html
		グリシフェージ (メトホルミン)	22-500-A1-HK-60		Not Specific	A	香港	2850	48	https://www.bikipedia.net/detail/Metchek500mg.html

Table 1 個人輸入したメトホルミン 500mg 錠のサイト情報(cont.)

No.	サイト名	製品名	サンプルコート	責任者	メーカー	包装	発送国	値段(円)	1錠あたりの 価格(円)	発注サイト URL アドレス
17	サイト 17	Glucophage	23-500-A5-MY-280	責任者 13	Merck Sante S.A.S	A	馬	5780	21	https://bb-drugs.biz/medicine/di-glucophage.html
		メトフォルミン Glucophage のジ エネリック版)	24-500-A10-MY-250		Medochemie	A	馬	3450	14	https://bb-drugs.biz/medicine/di-metformin.html
18	サイト 18	グルコファージ GLUCOPHAGE	25-500-A3-TH-60	不明	INTERTHAI PHARMACEUTICAL MANUFACTURING LTD	A	泰	2160	36	http://himalayathai.net/amaryl.htm
19	サイト 19	メルビンジェネ リック(メトホル ミン)	26-500-B3-SG-100	責任者 14	Apotex Pty Ltd.	B	星	2430	24	https://www.igenericstore.jp/product/21981
		メルビンジェネ リック 500 (メト ホルミン)	27-500-B2-SG-56		Actavis	B	星	2160	39	https://www.igenericstore.jp/product/21982
		メトホルミン(グ リコランジェネ リック)	28-500-B1-SG-100		Intas Pharmaceuticals Ltd	B	星	2030	20	https://www.igenericstore.jp/product/22129

Table 1 個人輸入したメトホルミン 500mg錠のサイト情報(cont.)

No.	サイト名	製品名	サンプルコード	責任者	メーカー	包装	発送国	値段(円)	1錠あたりの 価格(円)	発注サイト URL アドレス
20	サイト 20	グリシフェージ (メトホルミン) 500 mg	29-500-A1-HK-60	責任者 10	Not Specific	A	香港	900	15	https://www.minnano-kusuriya3.net/Glyciphage500mg.html
21	サイト 21	Exermet	30-500-A6-TH-100	責任者 15	THE MEDICOPHARM Co., Ltd.	A	泰	1750	18	http://kenko-ems.ocnk.net/product/196
22	サイト 22	グリシフェージ (メトホルミン)	31-500-A3-TH-100	不明	OLIC Limited	A	泰	5000	50	http://www.ntpk.org/medicine/lifestyle/glucophage.html
23	サイト 23	メトホルミン Okamet 500 mg 200錠	32-500-A7-SG-50	責任者 16	東和薬品株式会社	A	星	1910	38	https://www.triple-farm.com/sg/item/detail?item_prefix=TF&item_code=701876&item_branch=01

Table 1 個人輸入したメトホルミン 500mg 錠のサイト情報(cont.)

No.	サイト名	製品名	サンプルコート	責任者	メーカー	包装	発送国	値段(円)	1錠あたりの 価格(円)	発注サイト URL アドレス
24	サイト 24	グリコメット (塩酸メトホル ミン)	33-500-C3-US-100	不明	SOLCO	C	米	4700	47	http://kusuriusa.com/store/html/products/detail.php?product_id=230

*¹A, PTP シートタイプのみ； B, ボックスタイプ； C, ボトルタイプ。

*²米, アメリカ；星, シンガポール；泰, タイ；馬, マレーシア；印, インド；台, 台湾。

Table 2. 個人輸入したメトホルミン徐放錠のサイト情報

No ・	サイト名	製品名	サンプルコード	責任者	メーカー	包装	発送国	値段(円)	1錠あたりの 価格(円)	発注サイト URL アドレ ス									
1	サイト 7	メトホルミン ER 500 mg 100錠	34-SR-500-C4-US-100	責任者 6	Not Specific	C	米	6393	64	http://www.ipsjapan.co.jp/ products/detail.php?produ ct_id=6056									
2	サイト 17	グルコファー ジ XR/ Glucophage XR	35-SR-500-A8-IN-60	責任者 13	Merck Sante	A	印	1818	30	https://bb- drugs.biz/medicine/di- glucophagexr.html									
3	サイト 3	メトホルミン 徐放錠 Metformin SR 500 mg	36-SR-1000-A9-IN-60	不明	Glenmark, Wallace, Pinnacle, Lupin, Protec	A	印	3700	62	<a ghost"="" href="http://www.japanrx.com/jpn/%E3%83%A1%E3%83%88%E3%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%B3_%E5%BE%90%E6%94%BE%E8%96%AC_%E3%82%B0%E3%8</td></tr> <tr> <td data-kind=">	メトホルミン 徐放錠 Metformin SR 1000 mg	37-SR-500-B6-MY-60	不明	Glenmark, Wallace, Pinnacle, Lupin, Protec	B	馬	3900	65	http://www.japanrx.com/jpn/%E3%83%A1%E3%83%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%B3_%E5%BE%90%E6%94%BE%E8%96%AC_%E3%82%B0%E3%88

Table 2. 個人輸入したメトホルミン徐放錠のサイト情報(cont.)

No.	サイト名	製品名	サンプルコード	責任者	メーカー	包装	発送国	値段(円)	1錠あたりの 価格(円)	発注サイト URL アドレ ス
4	サイト 24	塩酸メトホル ミン徐放性 (METFORM IN ER) 750 mg	38-SR-750-C5-US-100	不明	SOLCO	C	米	5400	54	http://kusuriusa.com/store/ html/products/detail.php? product_id=233
		塩酸メトホル ミン徐放性 (METFORMI N ER) 500 mg	39-SR-500-C6-US-100		SOLCO	C	米	5000	50	<a href="http://kusuriusa.com/store/
html/products/detail.php?
product_id=232">http://kusuriusa.com/store/ html/products/detail.php? product_id=232
5	サイト 15	メトスモール (塩酸メトホ ルミン SR) 500 mg	40-SR-500-B4-SG-100	責任者 12	Not Specific	B	星	3180	32	<a href="https://www.kusuriexpress.
.com/products/%E3%83%A1%E3%83%88%E3%82%
%B9%E3%83%A2%E3%83%BC%E3%83%AB%E
F%BC%88%E5%A1%A9%E9%85%B8%E3%">https://www.kusuriexpress. .com/products/%E3%83%A1%E3%83%88%E3%82% %B9%E3%83%A2%E3%83%BC%E3%83%AB%E F%BC%88%E5%A1%A9%E9%85%B8%E3%

*¹A, PTP シートタイプのみ； B, ボックスタイプ； C, ボトルタイプ。*²米, アメリカ；星, シンガポール；泰, タイ；馬, マレーシア；印, インド；台, 台湾。

Table 3. 購入できなかったサイト

No.	サイト名	製品名	責任者	メーカー	値段(円)	1錠あたりの 価格(円)	発注サイト URL アドレス	購入することができない 理由
1	サイト 1	Metformin (Metformin Hydrochloride)	責任者 1	Apotex Pharmaceutical	6900	6.9	https://www.kusuriya3.com/%E3%83%A1%E3%83%88%E3%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%B3-	在庫切れとなっている
2		アロー・メトホルミン 500 mg Arrow-Metformin (Metformin)		Arrow Pharmaceuticals Ltd.	2680	53.6	https://www.kusuriya3.com/arrow-metformin-metformin-500mg.html	
3		アポ・メトホルミン (塩酸メトホルミン) Apo-Metformin (Metformin Hydrochloride)		3M Pharmaceuticals	2980	5.96	https://www.kusuriya3.com/%E3%82%A2%E3%83%83%E3%83%9D-%E3%83%83%A1%E3%83%83%88%E3%83%95%E3%83%82%A9%E3%83%83%AB%E3%83%9F%E3%83%9B-	
4		メトホルミン (塩酸メトホルミン) Metformin (Metformin Hydrochloride)		Apotex Pharmaceutical	4320	8.64	https://www.kusuriya3.com/%E3%83%A1%E3%83%83%88%E3%83%9B%E3%83%9F%E3%83%83%B3-%E5%A1%A9%E9%85%B8%E3%83%83%A1%E3%83%83%88%E3%83%9B%E3%83%83%A1%E3%83%9F%E3%83%9B-500mg.html	
5	サイト 25	グルコファージ (500 mg×60錠) 塩酸メトホルミン	不明	メルク (MERCK)	3820	64	http://mybari.online/html/f0146.html	インド側が取扱いを終了した

Table 3 購入できなかったサイト(cont.)

No.	サイト名	製品名	責任者	メーカー	値段(円)	1錠あたりの価格(円)	発注サイト URL アドレス	購入することができない理由
6	サイト 12	Metcheck(Metformin Hydrochloride)	責任者 10	不明	5900	5.9	https://www.toyamado.com/%E3%83%A1%E3%83%88%E3%83%81%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%AF-	在庫切れとなっている
8		メトホルミン METFORTIC	責任者 11	Cipla	4,200	21	http://ii-kusuri.org/products/detail.php?product_id=832	急に品切れとなっている
9	サイト 26	塩酸メトホルミン錠 Glucophage Tablets 500 mg	不明	不明	5,390	54	http://generic-asian.website/item/glucophage-2.html	インド側が取扱いを終了した
10	サイト 16	メトホルミン(塩酸メトホルミン)	責任者 10	Apotex アポテックス	5,900	5.9	https://www.bi-kipedia.net/detail/Metformin500mg.html	入荷未定商品となっている
11	サイト 27	METFORTIC (メトホルミン錠)	不明	不明	3,150	31.5	http://okusuri365.online/okusuri_item/METFORTIC500100.html	インド側が取扱いを終了した
12	サイト 28	グルコファージ (Glucophage) 500 mg	責任者 17	Merck (OLIC)	5280	88	http://okusuri-mart.com/ka/glucophage-500mg-1-10.html	クレジットカードで支払います (時間に間に合わないから)
13	サイト 29	グルコファージ (Glucophage, Glucophage XR)	不明	不明	1600	16	https://www.japankusuri.com/jpn/%E3%83%6A1%E3%83%88%E3%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%83%9F%E3%83%B3%E8%B3%BC%E5%85%A5-p-63.html	サイトを見つけません

Table 3 購入できなかったサイト(cont.)

No.	サイト名	製品名	責任者	メーカー	値段(円)	1錠あたりの価格(円)	発注サイト URL アドレス	購入することができない理由
14	サイト 30	グリコメット 500 mg 100錠	責任者 18	ユーエスブイ (USV)	3430	34.3	http://quick-generic.com/%E3%82%B0%E3%83%AA%E3%82%B3%E3%83%A1%E3%83%83%E3%83%88500mg-100%E9%8C%A0/	クレジットカードで支払います(時間に間に合わないから)
15	サイト 31	グリコメット 500 mg 100錠	責任者 19	不明	1980	19.8	http://sanko-kusuri.com/hypertension-diabetes/glycomet500mg-100	入荷未定商品となっております
16	サイト 32	ゾーメット 500 mg	責任者 20	Intas Pharmaceuticals Ltd	9900	99	http://www.airstrong.org/item/diet/zomet.html	入荷未定商品となっております
17	サイト 33	グルコファージ Glucophage metformin RS 500 mg 30錠	不明	Glenmark, Wallace, Pinnacle, Lupin, Protec	1818	30.3	http://www.japanrx.com/jpn/%E3%83%A1%E3%83%88%E3%83%9F%E3%83%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%83%9B3_%E5%BE%90%E6%94%BE%E8%96%AC_%E3%82%B0%E3%83%83	メール確認信がありません。
18		グルコファージ Glucophage metformin RS 1000 mg 30錠	不明	Glenmark, Wallace, Pinnacle, Lupin, Protec	3700	62	http://www.japanrx.com/jpn/%E3%83%A1%E3%83%88%E3%83%9F%E3%83%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%83%9B3_%E5%BE%90%E6%94%BE%E8%96%AC_%E3%82%B0%E3%83%83%95%E3%82%A1%E3%83%BC%E3%82%82%8B_%E3%82%82%8B8%E3%82%82%A7%E3%83%83%8D%E3%83%AA%E3%83%83%83%E3%82%AF_%E9%8C%A0-p-937.html	メール確認信がありません。

Table 4. 入手した説明書の言語(n=40)

説明書言語	n(%)
日本語	1 (2)
中国語	1 (2)
英語	9 (23)
説明書なし	29 (73)



Figure.1 PTP シートのみで届いた製品：PTP シートタイプ (32-500-A7-SG-50)

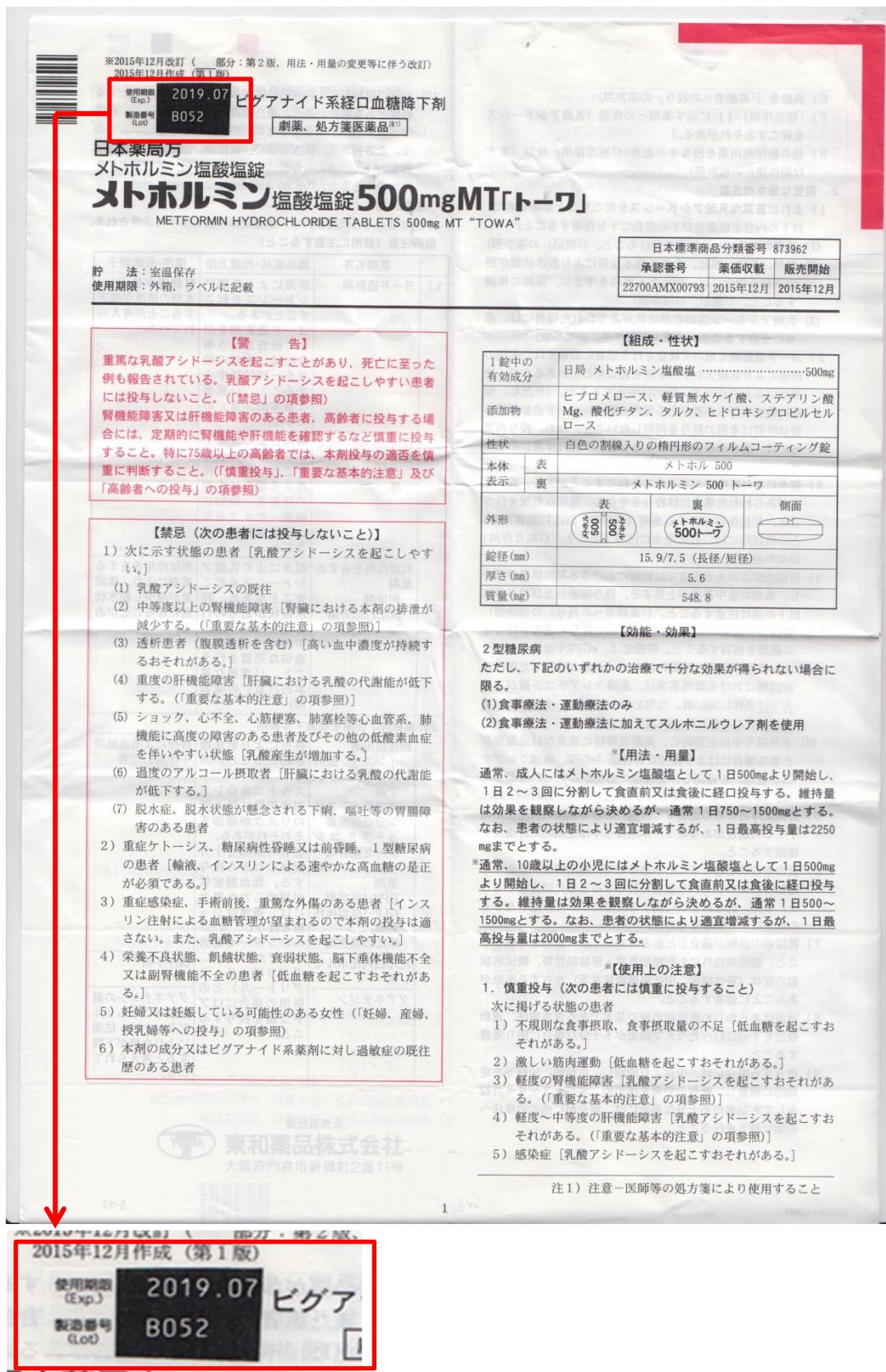


Figure.2 PTP シートのみで届いた製品の添付文書:PTP シートタイプ(32-500-A7-SG-50)



Figure.3 日本市販品（メトホルミン塩酸塩錠 500 mgMT 「トーワ」）



※2015年12月改訂（一部：第2版、用法・用量の変更等に伴う改訂）
2015年12月作成（第1版）

ビグアナイド系経口血糖降下剤

【劇薬、処方箋医薬品^①】

日本薬局方

メトホルミン塩酸塩錠

メトホルミン塩酸塩錠 500mg MT「トーア」

METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS 500mg MT "TOWA"

貯 法：室温保存

使用期限：外箱、ラベルに記載

日本標準商品分類番号	873962
承認番号	葉協収載
22700AMX00793	販売開始 2015年12月

【警告】

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（「禁忌」の項参照）

腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 次に示す状態の患者【乳酸アシドーシスを起こしやすい】
 - (1) 乳酸アシドーシスの既往
 - (2) 中等度以上の腎機能障害【腎臓における本剤の排泄が減少する。】（「重要な基本的注意」の項参照）
 - (3) 透析患者（腹膜透析を含む）【高い血中濃度が持続するおそれがある。】
 - (4) 重度の肝機能障害【肝臓における乳酸の代謝能が低下する。】（「重要な基本的注意」の項参照）
 - (5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及び他の低酸素血症を伴いやすい状態【乳酸産生が増加する。】
 - (6) 過度のアルコール摂取者【肝臓における乳酸の代謝能が低下する。】
 - (7) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
- 2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者【輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。】
- 3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者【インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。】
- 4) 营養不良状態、飢餓状態、貧弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者【低血糖を起こすおそれがある。】
- 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 6) 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1錠中の有効成分	日局 メトホルミン塩酸塩 500mg		
添加物	ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、酸化チタン、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース		
性状	白色の割線入りの椭円形のフィルムコーティング錠		
本体 表	メトホル 500		
表示 裏	メトホルミン 500 トーア		
外形	表 	裏 	側面
錠径 (mm)	15.9/7.5 (長径/短径)		
厚さ (mm)	5.6		
質量 (mg)	548.8		

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- (1) 食事療法・運動療法のみ
- (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

【用法・用量】

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2250mgまでとする。

*通常、10歳以上のお子様にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2000mgまでとする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
次に掲げる状態の患者
 - 1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足【低血糖を起こすおそれがある。】
 - 2) 激しい筋肉運動【低血糖を起こすおそれがある。】
 - 3) 軽度の腎機能障害【乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。】（「重要な基本的注意」の項参照）
 - 4) 軽度～中等度の肝機能障害【乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。】（「重要な基本的注意」の項参照）
 - 5) 感染症【乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。】

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1

Figure.4 日本市販品（メトホルミン塩酸塩錠 500mg MT「トーア」）の添付文書

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

個人輸入レビトラを用いた非破壊分析による異同識別と真贋判定に関する研究

分担研究者	吉田直子（金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学） 木村和子（金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学） 谷本 剛（同志社女子大学薬学部医薬品分析学）
研究協力者	Zhu Shu（金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学） 松下 良（金沢大学医薬保健研究域臨床薬物情報学）

研究要旨

【目的】本研究では、個人輸入により入手したバルデナフィルを主成分とするレビトラについて、非破壊分析法を用いて異同識別を行い、真贋判定を試みた。

【方法】平成27年度に当研究班が個人輸入により入手したレビトラの真正品($n=11$)と模造品($n=17$)を対象として、錠剤の大きさと重量の比較、携帯型近赤外(NIR)分光分析計、携帯型ラマン分光分析計および分光測色計を用いて、正規品と模造品の非破壊的な異同識別を試みた。また、近赤外分光分析とラマン散乱分析結果について、主成分分析を行った。対照として、錠剤の大きさと重量の比較のは、真正品20 mg錠を用いた。他の分析方法において、Bayer AG ドイツ本社より譲渡されたレビトラ20 mg錠(メーカー譲渡品)を用いた。また、真正品とメーカー譲渡品に違いは認められなかつた。

【結果・考察】錠剤の大きさ、重量について、20 mg錠では、横と縦の大きさはほぼ同等だったが、模造品の厚さは真正品に比べて有意に厚かった(Student's t-test, $p<0.05$)。また、模造品の重量は、真正品に比べ、有意に重かった(Student's t-test, $p<0.05$)。非破壊的分光分析の結果、分光測色計を用いた錠剤表面の色差測定の結果、メーカー譲渡品と分光反射率に大きな差異が認められる模造品があつたが、差異が認められない模造品も存在した。いずれの分析においてもメーカー譲渡品と真正品に差異は認められなかつた。得られたラマンスペクトルについて主成分分析を行つたところ、メーカー譲渡品と真正品で1つのグループ、10 mg OD錠で1つのグループが形成され、それ以外に模造品が分類された。模造品では、ばらつきが大きかつたが、3パターンに分かれていることが確認された。真正品とメーカー譲渡品のNIRスペクトルとラマンスペクトルに違いは認められなかつたが、模造品は、それぞれメーカー譲渡品とは異なるスペクトルを示した。NIRスペクトルについて主成分分析を行つたところ、大きく3つに分類され、メーカー譲渡品と真正品で1つ、10 mg OD錠で1つ、それ以外に模造品が分類された。

【結論】非破壊分析を用いたメーカー譲渡品との異同識別により、模造品を検出できることが示された。

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、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かった。

そこで、当研究班は、平成27年度にインターネットを介してレビトラを個人輸入し、その真正性と品質について調査した。その結果、異成分を含有する模造レビトラの国内流入が認められた。平成28年度は、前年度に入手した個人輸入レビトラを対象に、非破壊分析法を用いて、真正品と模造品の異同識別を行い、真贗判定を試みた。

B、研究方法

1-1. 分析対象医薬品

分析対象医薬品は、平成27年度に当研究班が個人輸入により入手したレビトラの真正品(n=11)と模造品(n=17)とした。

対照として、Bayer AG ドイツ本社より譲渡されたレビトラ20mg錠を用いた。

1-2. 入手製品の非破壊分析

1-2-1. 錠剤のサイズおよび重量の測定

錠剤のサイズは、デジタル外側マイクロメーター(MCD130-25, Niigata seiki Co., Ltd., Niigata, Japan)を用いて測定した。重量は、校正用分銅内蔵型分析天びん(GR-202, A&D Company, Limited, Tokyo, Japan)を用いて測定した。

1-2-2. 錠剤表面の観察

金属顕微鏡(MT7100L, Meiji Techno Co., Lrd., Saitama, Japan)を用いて錠剤表面の観察を行った。200倍、500倍での錠剤表面を観察した。

1-2-3. 錠剤の色差測定

分光測色計(CR-300, Konica Minolta Japan, Inc., Tokyo, Japan)を用いて錠剤表面の色彩を定量し、メーカー譲渡品との色差を測定した。測定径は5mmとし、正規品は10回、個人輸入により入手した製品は5回ずつL*、a*およびb*の値を測定し、得られたL*a*b*値から、 $E^*ab = [(L^*)^2 + (a^*)^2 + (b^*)^2]^{1/2}$ を計算した。

なお、明度をL*、色相と彩度を示す色度をa*、b*で表しており、a*は赤方向、-a*は緑方向 b*は黄方向、-b*は青方向を示す。

1-2-4. ラマン散乱分析

携帯型ラマン分光分析装置Inspector500(SciAps Inc., WY, USA)を用いて、以下の条件により、ラマンスペクトルを得た。

- ・ 波長: 1030 nm
- ・ パワー: 30 mW
- ・ 露光時間: 自動設定(最大8.0秒)
- ・ 測定回数: 連続5回

得られたラマンスペクトルを目視で確認するとともに、NuSpec Pro software (SciAps Inc., USA) で得られた類似率(マッチスコア)から、メーカー譲渡品と真正品または模造品との異同識別を行った。また、NuSpec Pro software (SciAps Inc., USA) の Pass/Fail メソッドテストを用いた真贗判定を行った。Pass/Fail メソッドの作成には、対照としてメーカー譲渡品 20 mg 錠を用いた。さらに得られたスペクトルについて、The Unscrambler (CAMO Software AS, Oslo, Norway) を用いて主成分分析を行うことにより、メーカー譲渡品と真正品または模造品の類似性を把握した。

1-2-5. NIR 分光分析

携帯型 NIR 分光分析装置 micro PHAZIR-GPTM (Thermo Scientific, MA, USA) を用いて、製剤全体に存在する成分由来の NIR スペクトルを非破壊的に得た。得られたスペクトルについて、目視で確認するとともに、TheUnscrambler (CAMO Software AS, Oslo, Norway) を用いて主成分分析を行うことにより、メーカー譲渡品と真正品または模造品の類似性を把握した。

2-2. 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

1-1. 錠剤のサイズと重量

錠剤の性状として、20 mg 錠の錠剤サイズと重量を確認した結果を Figure 1 と Figure 2 に示す。

真正品と模造品において、横と縦の大きさはほぼ同等であった。厚さについて、最も錠剤の厚さが小さかった模造品は、最も厚みがあった真正品よりも厚く、模造品は真正品に比べて有意に厚かった (Student's t-test, $p < 0.05$)。また、模造品の最小重量は、真正品の最大重量よりも大きく、模造品は真正品に比べて有意に重かった (Student's t-test, $p < 0.05$)。

また、真正品とメーカー譲渡品に違いは認められなかった。

1-2. 錠剤表面の観察

金属顕微鏡を用いて、有色のコーティング錠であるレビトラ錠の錠剤表面を 500 倍拡大下で観察した結果、均一な着色が観察されたメーカー譲渡品と真正品に対して、模造品の一部では斑点状の不均一な着色が認められた (Figure 3)。

1-3. 錠剤表面の色調と色差測定

入手した製品の錠剤表面の色調を目視で確認したところ、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、10 mg OD 錠は全て白色だった。(Figure 4)

分光色測計を用いて錠剤表面の色を測定した。色差の有無は、メーカー譲渡品を対照として、 $E^{*ab} = [(L^*)^2 + (a^*)^2 + (b^*)^2]^{1/2}$ の値により判断した。 E^{*ab} の値が 1.5 より小さい場合、色差はないと考えられており、本研究でも、1.5 を基準として、色差の有無を確認した。

色差測定の結果を Table1 に示した。メーカー譲渡品と真正品では色差が認められな

かった。一方、メーカー譲渡品との有意な色差が認められる模造品が存在したが、メーカー譲渡品との色差が認められない模造品も存在した。

1-4. ラマン散乱分析

携帯型分光分析装置を用いたラマン散乱分析を行った結果、メーカー譲渡品と真正品から得られたラマンスペクトルに違いは認められなかった。一方、全ての模造品は、メーカー譲渡品と異なるラマンスペクトルを示し、得られたスペクトルの比較により模造品を鑑別することが可能であった。得られたラマンスペクトルを Figure 5-1 と Figure 5-2 と Figure 5-3 に示した。

スペクトルの一致率について、メーカー譲渡品と真正品のスペクトルの一致率は 97-98% であり、メーカー譲渡品と模造品の一致率は 62-86% であった。一致率が 90% 以上であれば類似していると考えられることから、メーカー譲渡品と真正品のスペクトルは類似していた一方、メーカー譲渡品と模造品のスペクトルには差異が認められた。

また、Pass/Fail テストでは、真正品は Pass であり、模造品は Fail であった。

ラマンスペクトルについて主成分分析を行ったところ、メーカー譲渡品と真正品で 1 つのグループ、10 mg OD 錠で 1 つのグループが形成され、それ以外に模造品が分類された。模造品では、ばらつきが大きかったが、3 パターンに分かれていることが確認された (Figure 6)。

1-5. NIR 分光分析

得られた NIR スペクトルを Figure 7 に

示した。

20 mg 錠の真正品とメーカー譲渡品から得られた 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 100 mg 錠とメーカー譲渡品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、メーカー譲渡品は約 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。

偽造 20 mg 錠とメーカー譲渡品から得られた 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、メーカー譲渡品とは異なるものであった。

また、未承認規格 100 mg 錠と偽造 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 (Figure 7-4)。

NIR スペクトルについて主成分分析を行ったところ、大きく 3 つに分類され、メーカー譲渡品と真正品で 1 つ、10 mg OD 錠で 1 つ、それ以外に模造品が分類された (Figure 8)。

D. 考察

1-1. 錠剤のサイズと重量

錠剤のサイズについて、メーカー譲渡品と模造品間で横と縦のサイズに有意な違いは見られなかったが、厚みと重量は、メーカー譲渡品と比べて全ての模造品で有意に大きく、見た目でも厚さの違いが判断できる程の差異が認められる模造品も存在した。一方で、真正品において厚みに差がみられた (3.3-3.7 mm) ことから、真正品であっても多少の誤差が生じる可能性はある。

以上より、本研究で対象とした個人輸入

レビトラの真贋判定において、錠剤のサイズおよび重量の測定は有用であることが示された。

1-2. 錠剤表面の観察

金属顕微鏡を用いて、レビトラ錠の錠剤表面を500倍拡大下で観察した結果、模造品において斑点状の不均一な着色が認められたことから、製造工程に問題があると考えられた。メーカー譲渡品や真正品では、淡黄赤色しか確認されなかったが、模造品では黒や赤などの班点が確認され、製造工程において異物が混入した可能性、異なるコーティング剤の使用やコーティングの過程が異なる可能性が考えられた。

以上より、錠剤表面を観察することにより、模造品を検出できる可能性が示唆された。

1-3. 錠剤表面の色調と色差測定

真正品において、メーカー譲渡品との色差は確認されず、一部の模造品においてメーカー譲渡品との色差が認められたことから、色差がある場合は模造品である可能性が示唆された。しかし、肉眼で色差を判別するには限界があり、真正品を持ち合わせない個人が色差により真正性を判断するのは難しいと考えられる。また、メーカー譲渡品との色差がわずかな模造品が存在していることから、分光測色計を用いたとしても、真正性を判断できない可能性もある。

以上より、色差の測定により、真贋判定することは可能であると考えられるが、すべての模造医薬品を検出することは困難であると考えられた。

1-4. ラマン散乱分析

メーカー譲渡品と真正品において、ラマンスペクトルに差異は認められず、メーカー譲渡品と模造品では異なるラマンスペクトルが得られた。コーティングの相違により異なるスペクトルが得られたと考えられ、ラマン散乱分析によるメーカー譲渡品との異同識別の可能性が示された。

また、Pass/Failテストでは、メーカー譲渡品を用いてメソッドファイルを作成することができれば、サンプルを数秒かざすことでPass/Failが判定できるため、迅速な判別方法として有用であると考えられる。

主成分分析においても、メーカー譲渡品と真正品は同一グループに分類され、また、発送国毎に分類されたことから、ラマン散乱分析により、模造品を検出できる可能性ならびに製造ライン別に分類できる可能性が示された。また薬物プロファイル分析における分類と一致していたことから、模造パターン解析も可能であることが考えられた。

しかし、メーカー譲渡品において異なる規格（成分量違い）を比較したところ、一致率が90%以上であったことから、定量は困難であると考えられた。これは、本研究で得られたラマンスペクトル（後方散乱測定）は、錠剤表面に存在する成分由来のスペクトルであることから当然の結果であり、これが既存携帯型ラマン散乱分析による錠剤の真贋判定の限界であると考えられる。

以上より、携帯型装置を用いたラマン散乱分析は、迅速かつ簡易な偽造医薬品鑑別手法として有用であることが示された。

1-5. NIR 分光分析

メーカー譲渡品と真正品において、NIRスペクトルに差異は認められず、メーカー譲渡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、携帯型 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。

主成分分析において、発送国毎に分類され、また薬物プロファイル分析における分類と一致していたことから、模造品の中での分類も可能であることが考えられた。主成分分析において、普通錠と 10 mg OD 錠の分類も可能であることが考えられた。

NIR 分光分析において、分析装置の利用期間に限りがあったため、異なる規格についてスペクトルを比較することはできなかった。しかし、NIR スペクトルは、錠剤を構成する成分全体を反映することから、定量が可能であると考えられている。そのため、規格違いを判別できることが確認されれば、携帯型 NIR 分光分析による、より高精度な模造医薬品鑑別が期待される。

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、安易な個人輸入を避けるなど、少なくとも自らリスクを冒すことは回避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、さらに情報開示と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

本研究にご協力頂いたシヤチハタ株式会社、株式会社樋口商会、株式会社エス・ティ・ジャパンの皆様に感謝申し上げます。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・吉田直子, ハーボニー偽造品事件の衝撃, Nikkei Drug Information
(2017年3月)要旨集 p.28-30.

2. 学会発表

- ・第26回日本医療薬学会年会(京都)
2016年9月17日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

1. 厚生労働省「医薬品等を海外から購入しようとされる方へ」
[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunit/suite/bunya/kenkou_iryou/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>]

Table 1. 錠剤表面の色差比較結果 20 mg(n=22)及び 100 mg (n = 4) 製剤

色差	色差の程度の評価	$E^{*}ab^{2)}$	真正品 (n=9)		模造品 (n=17)	
			n	%	n	%
色差なし	きわめてわずかに異なる	0 ~ 0.5	5	56	0	0
	わずかに異なる	0.5 ~ 1.5	2	22	1	6
色差あり	感知し得るほどに異なる	1.5 ~ 3.0	1	11	5	29
	著しく異なる	3.0 ~ 6.0	1	11	1	6
	きわめて著しく異なる	6.0 ~ 12.0	0	0	8	47
	別の色系統になる	12.0 以上	0	0	2	12

2) $E^{*}ab=[(L^{*})^2+(a^{*})^2+(b^{*})^2]^{1/2}$, L*:明るさ, a*:赤, b*:黄色

$E^{*}ab = 1.5$ 以下であれば、色差なしと考えられる。

コントロール : Bayer メーカー譲渡品レビトラ 20 mg 錠

*Levitra®10 mgOD 錠 (n=2) の色は白色で 測った時正規品がまだ届いていなかったため、測定できなかった。

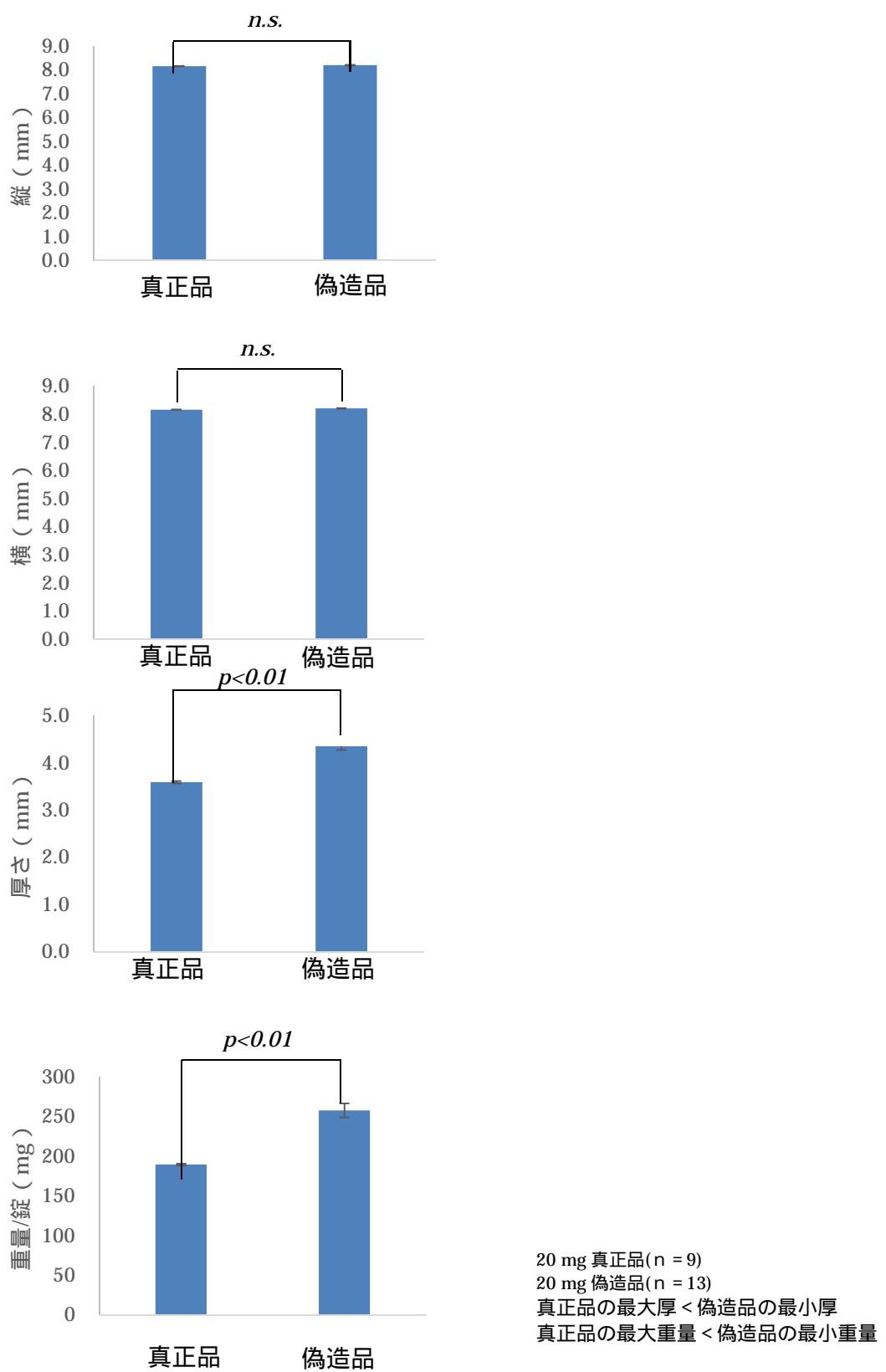


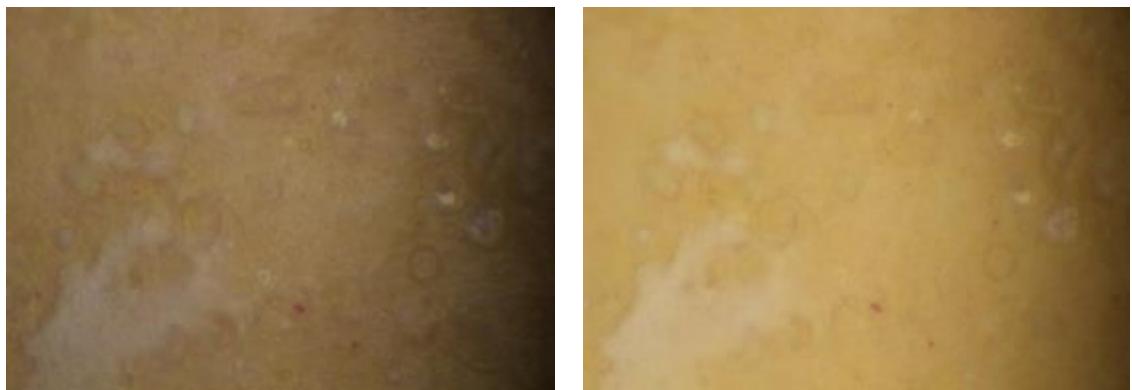
Figure 1. 個人輸入レビトラ 20 mg の 錠剤のサイズと重量の比較



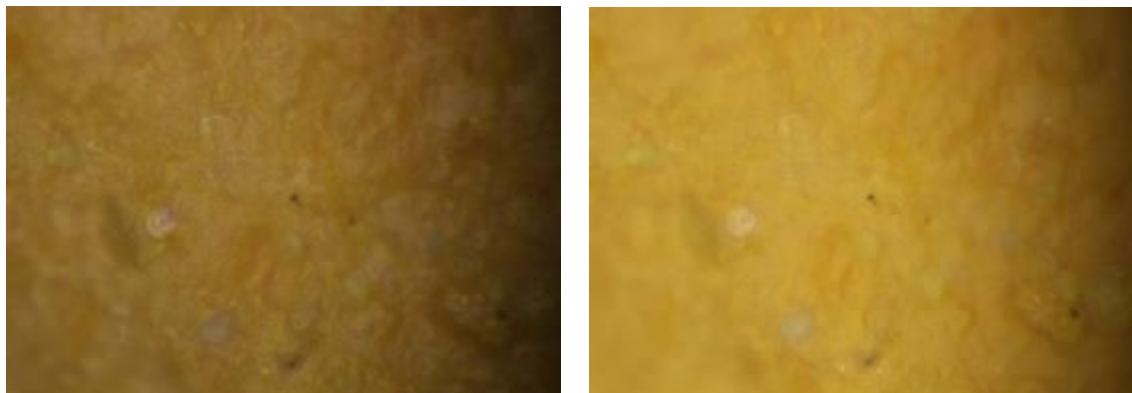
Figure 2. Bayer 譲渡品、20 mg 模造品、100 mg 模造品の外観
上：錠剤の真中から見たもの
下：錠剤を横から見たもの（上面が白いのは光の反射による）
上下ともに、左：Bayer 譲渡品、中央：20 mg 模造品、右：100 mg 模造品



A. 20 mg Bayer 譲渡品



B. 20 mg 真正品 (02-20-C1-US-30)



C. 20 mg 模造品 (06-20-A1-HK-30)

Figure 3. レビトラ 20 mg の顕微鏡観察写真 (500 倍拡大)



Bayer 譲渡品



真正品 02-20-C1-US-30
(ボトル)



真正品 07-20-B1-SG-24
(ボックス)



Bayer 譲渡品



模造品 011-20-C4-CN-30-2
(ボトル)



Bayer 譲渡品



模造品 021-20-B2-CN-24
(ボックス)



10 mg OD 錠 022-10-B3-SG-24

Figure 4. 錠剤表面の色調の比較

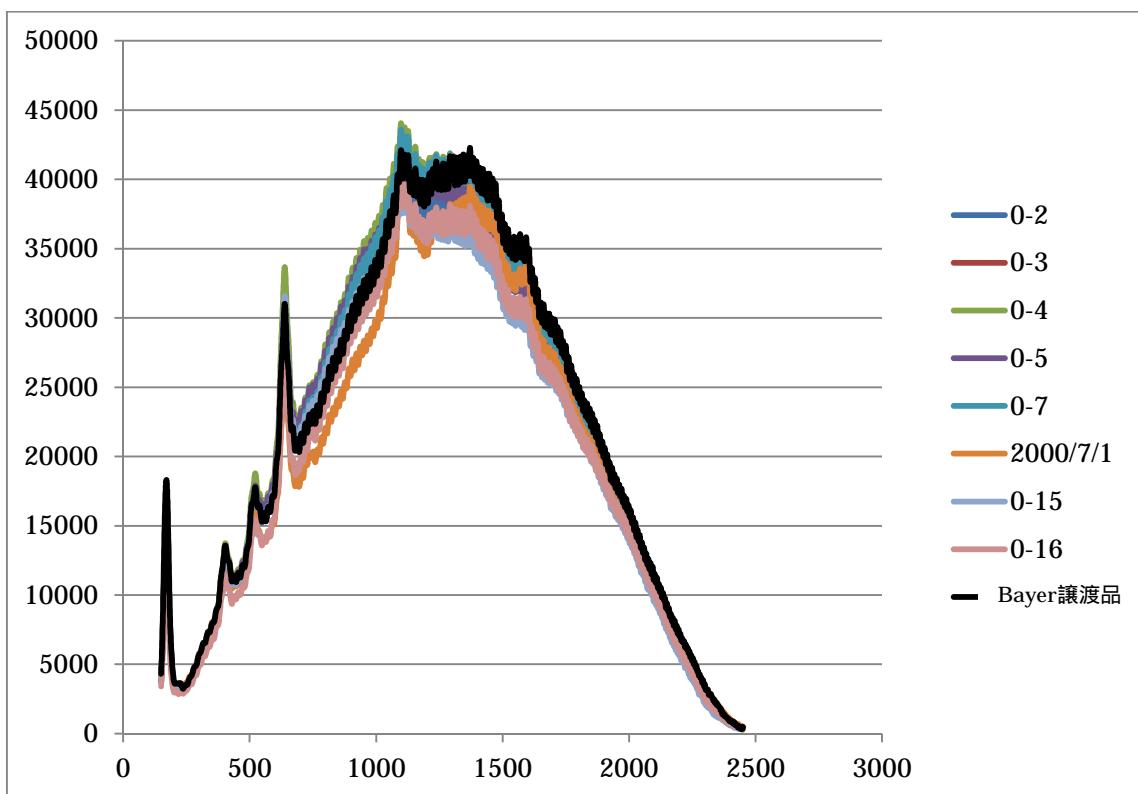


Figure 5-1. 携帯型ラマンスペクトル(1)
20 mg Bayer 譲渡品と 20 mg 真正品 (n = 9) の比較

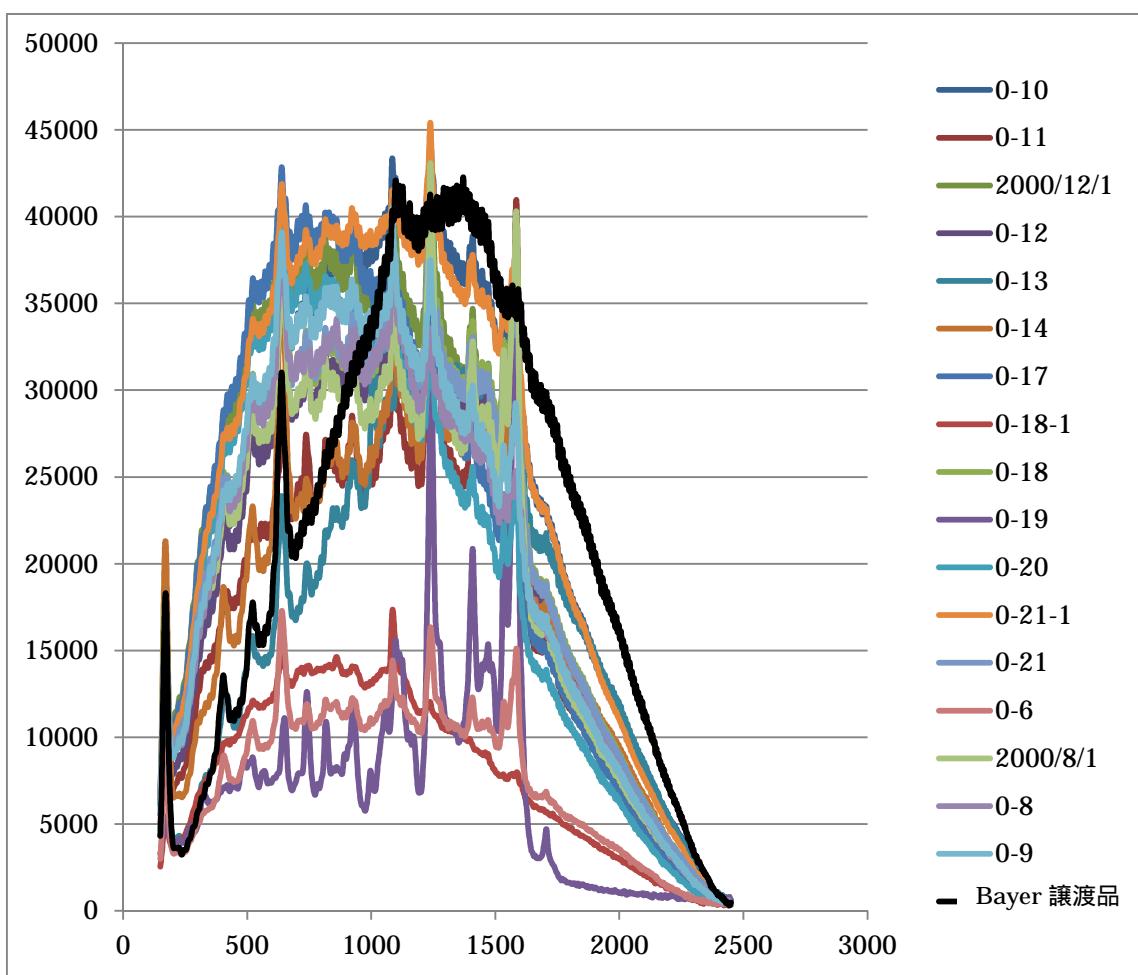


Figure 5-2. 携帯型ラマンスペクトル(2)
20 mg メーカー譲渡品と 20 mg 模造品 (n=17) の比較

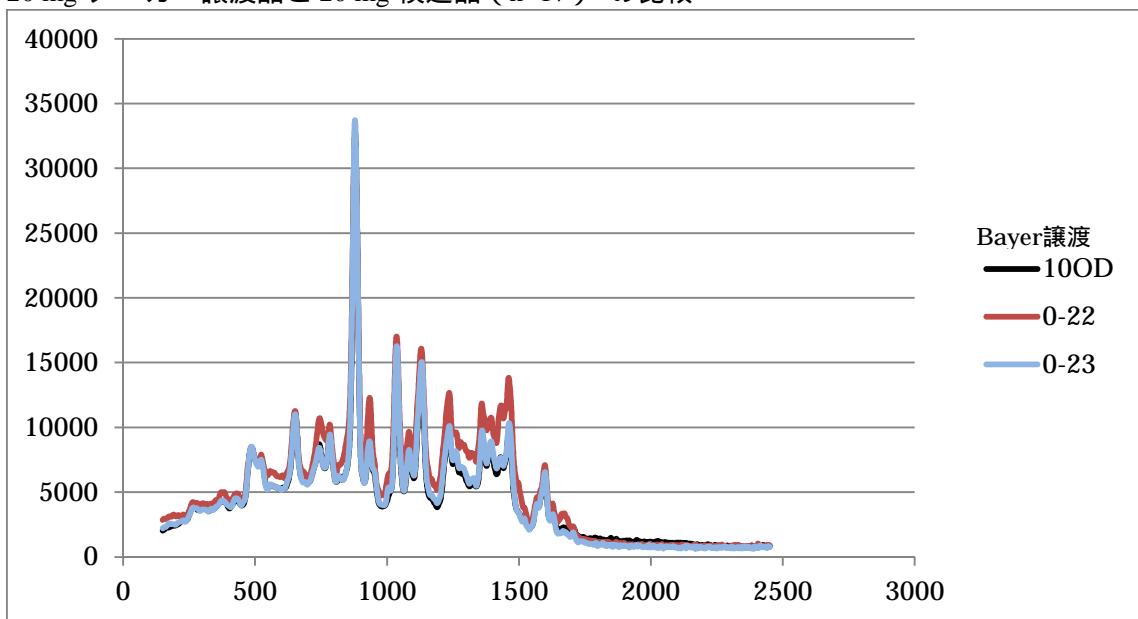


Figure 5-3. 携帯型ラマンスペクトル(3)
10 mg OD Bayer メーカー譲渡品と 10 mg OD 真正品 (n=2) の比較

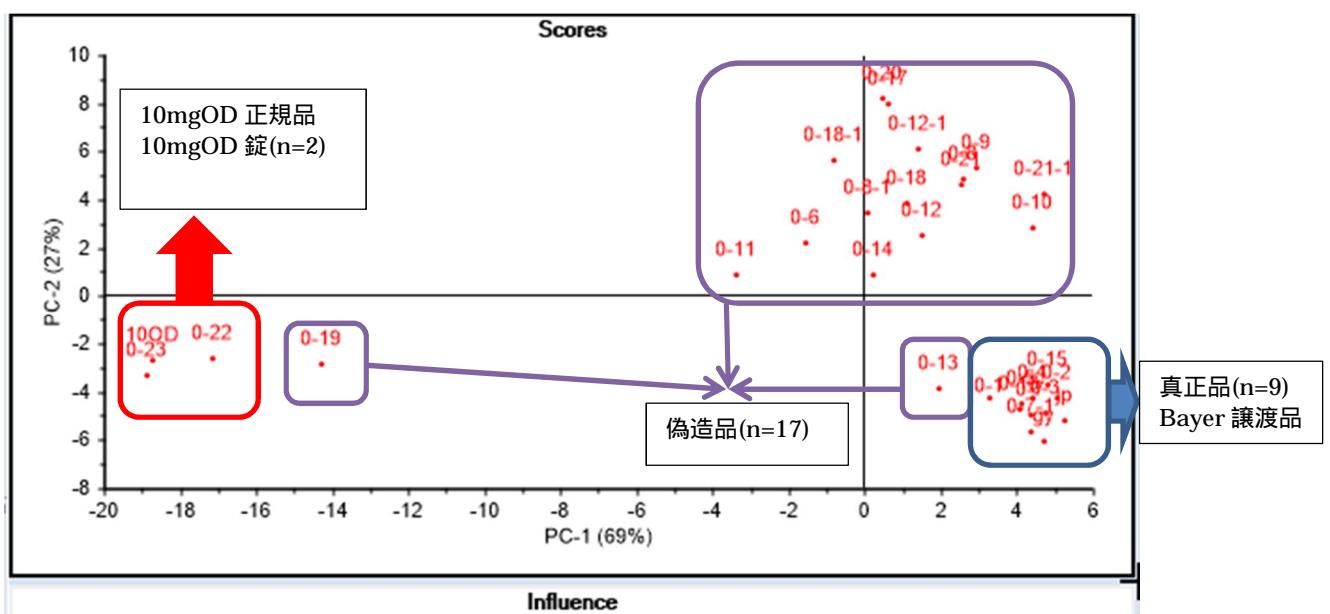


Figure 6. ラマンスペクトルの主成分分析結果

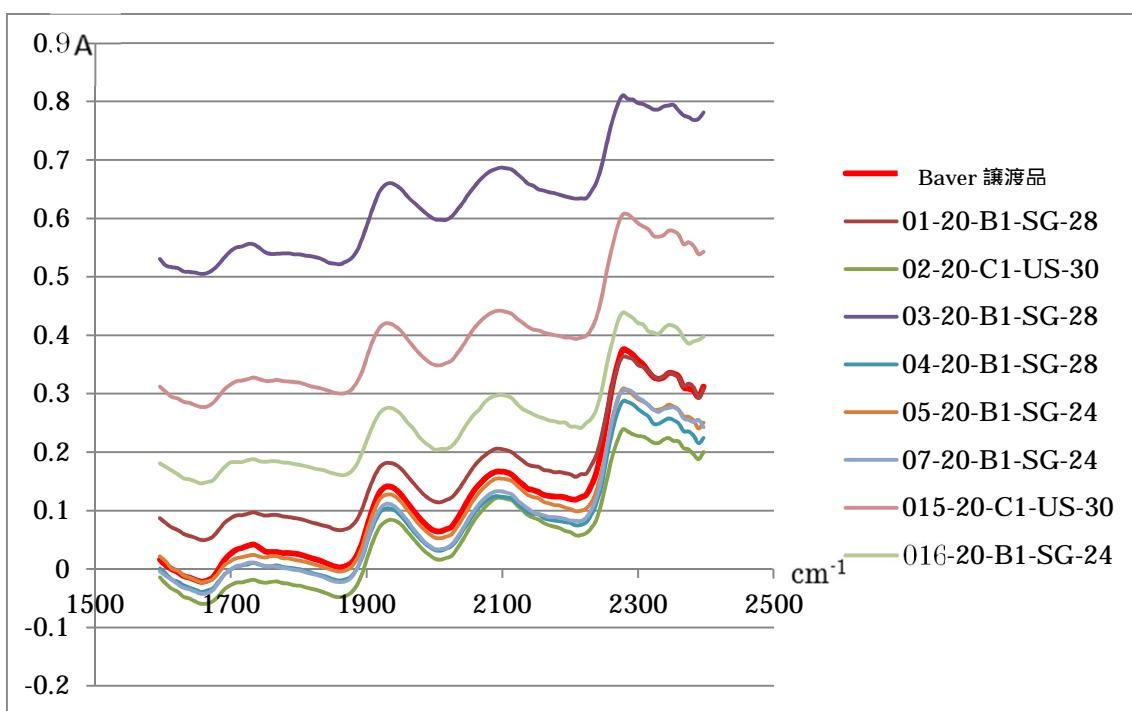


Figure 7-1. NIR スペクトル (1)
20 mg 真正品と 20 mg メーカー譲渡品の比較

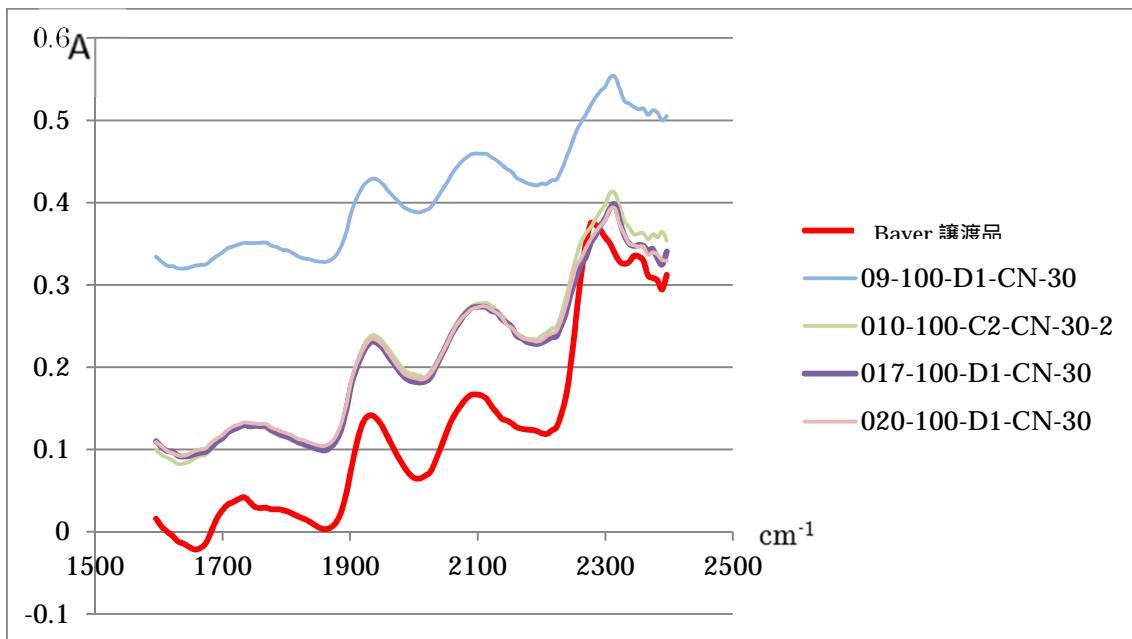


Figure 7-2. NIR スペクトル (2)
100 mg 模造品と 20 mg メーカー譲渡品の比較

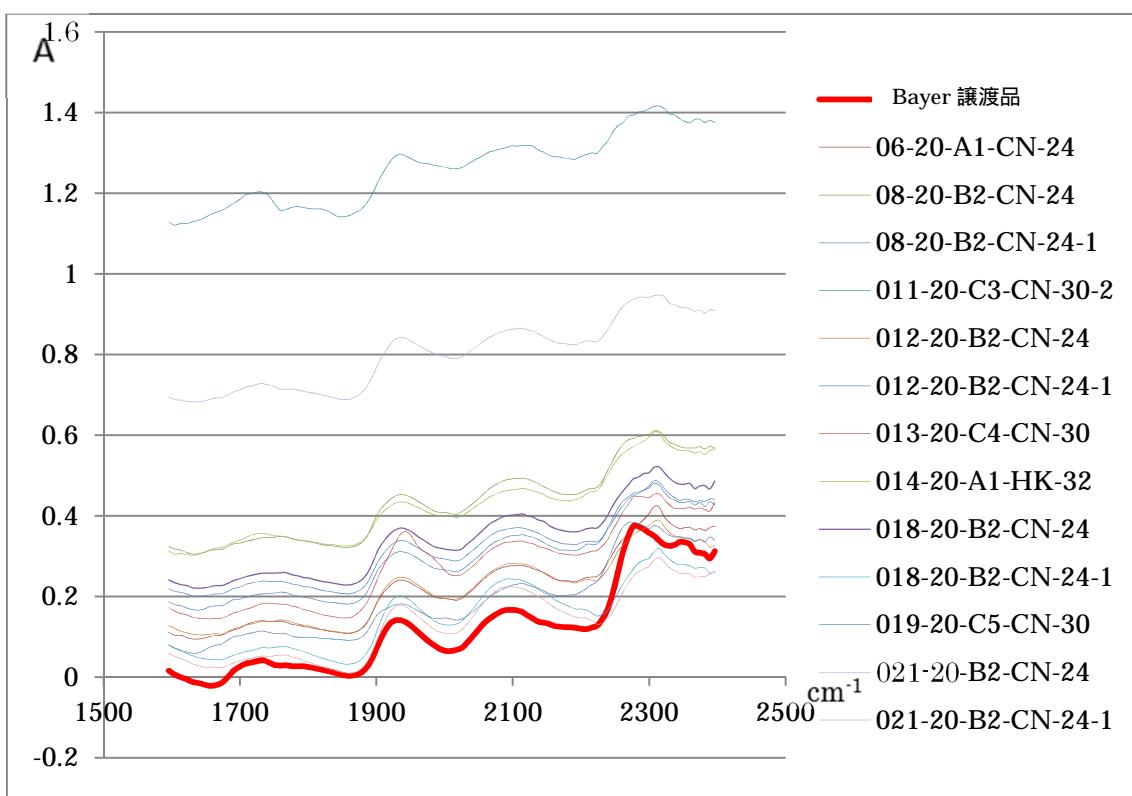


Figure 7-3. NIR スペクトル (3) 20 mg 模造品と 20 mg Bayer メーカー譲渡品の比較

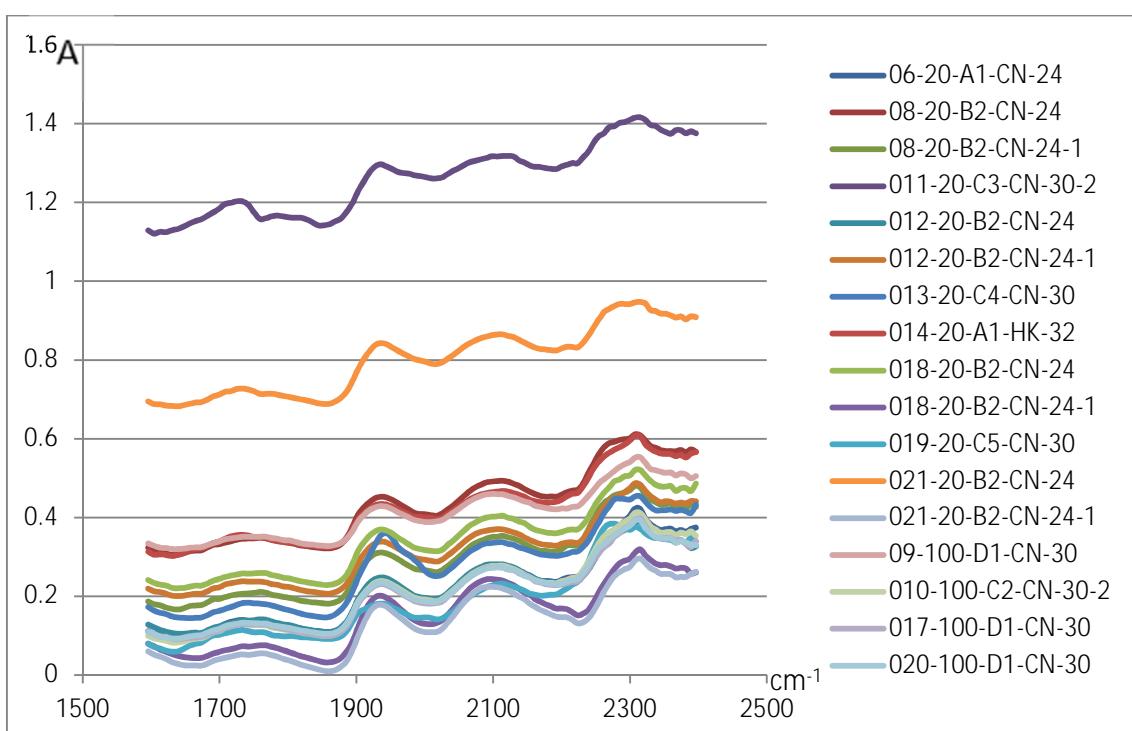


Figure 7-4. NIR スペクトル (4) 100 mg 模造品と 20 mg 模造品の比較

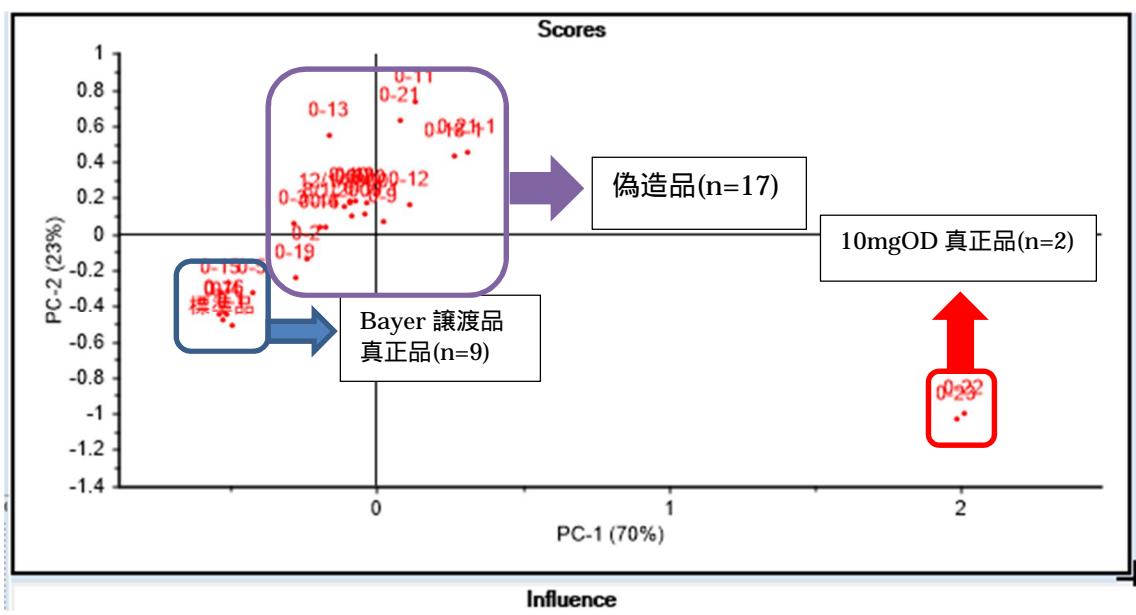


Figure 8. NIR スペクトルの主成分分析結果

・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

- 吉田直子、ハーボニー偽造品事件の衝撃、Nikkei Drug Information
(2017年3月)要旨集 p.28-30.
- 木村和子、Zhu Shu、眞田智子、吉田直子、坪井宏仁、松下良：個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究. 第26回日本医療薬学会年会(京都、2016年9月)要旨集 p.837.
- 吉田直子、眞田智子、Zhu Shu、坪井宏仁、松下良、木村和子：個人輸入Cialisを対象とした各種分析による偽造医薬品検出の可能性と偽造パターンの把握. 第26回日本医療薬学会年会(京都、2016年9月)要旨集、p. 860.

**平成28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28年度研究報告書**

2017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
