

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュ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26－28年度 総合研究報告書

研究代表者 木村 和子

平成29（2017）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. 欧米の模造医薬品規制の動向
木村和子・吉田直子・・・・・・・・・・・・・14
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・・・・・・・・・・・・・28
3. 個人輸入生活習慣病治療薬の保健衛生に関する研究
 - 3-1) 個人輸入オメプラゾール製剤の真正性と品質に関する研究
吉田直子・木村和子・杉浦さくら・・・・・・・・・・・・・45
 - 3-2) 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
Mohammad Sofiqur Rahman・・・・・・・・・・・・・63
 - 3-3) 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・・・・・・・・104
4. 模造ED薬の特性と鑑別法に関する研究
 - 4-1) 個人輸入シアリスの真正性に関する研究
吉田直子・木村和子・眞田智子・松下良・・・・・・・・・・・・・126
 - 4-2) 個人輸入フルコナゾール製剤の真正性と品質に関する調査
吉田直子・坪井宏仁・大西美宇・・・・・・・・・・・・・157
 - 4-3) 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・谷本剛・Zhu Shu・松下 良
・・・・・・・・・・・・・174
 - 4-4) 模造医薬品の鑑別法に関する研究― 不純物プロファイルによるシルデ
ナフィルクエン酸塩製剤の真贋判定 ―
谷本剛・松永歩美・・・・・・・・・・・・・240

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	250
--------------------------	-----

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 H26-28
(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 総合総括 26-28

【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もたらされると考えられていたが、国内の薬局や病院など正規流通ルートからも発見され、患者の手にまで渡っていた。海外から個人輸入される医薬品には模造薬、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、誤指導、不適正使用、無資格販売など重大な保健衛生上の問題を孕んでいる。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、さらに生活習慣病薬の個人輸入の保健衛生実態を明らかにするとともに、多くの模造品が侵入している ED 治療薬から模造品の特徴を明らかにするとともに、鑑別法を応用して模造品の真贋判定や遡及調査への有用性を確かめる。以て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）欧州・米国の模造医薬品規制調査：１．文献検索・情報収集 ２．国際会議参加（２）模造薬による健康被害に関する調査：PubMed で検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」でヒットした 2013－2017 年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）生活習慣病薬の個人輸入の保健衛生に関する研究 ３－１）個人輸入オメプラゾール製剤（OPZ）の真正性と品質：個人輸入した OPZ の真正性調査、品質試験を行い、製剤の特徴を総合的に評価した。 ３－２）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で購入した製品のうち、共通する製造会社の OPZ 製品を対象として溶出プロファイル分析、赤外分光分析、携帯ラマン散乱分析、X 線 CT 画像分析で比較した。 ３－３）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：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。（４）模造 ED 薬の特性と鑑別法に関する研究 ４－１）個人輸入シアリスの真正性に関する研究：個人輸入した製品の外観写真と質問票を Eli Lilly and Company 米国本社に送付し、真正性の回答を得た。 ４－２）個人輸入フルコナゾール製剤（FLCZ）の真正性と品質に関する調査：FLCZ を個人輸入し観察試験、真正性調査、品質試験により入手品の判定を行うとともに、ラマン散乱分析により非破壊的に正規品と模造品の異同鑑別を試みた。 ４－３）個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究：個人輸入したレビトラ 20 mg 錠、10 mg OD 錠（国内未承認規格）および 100 mg 錠（未承認規格）について、真正性調査と、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析による定性と定量を行った。さらに、携帯近赤外分光分析（NIR）、携帯ラマン散乱分析および分光測色計により、正規品と模造品の非破壊的な異同識別を試みた。

4-4) 不純物プロファイル (IP) によるシルデナフィルクエン酸塩製剤 (SIL) の真贋判定：個人輸入代行及びカンボジアで現地購買した SIL 104 検体を、HPLC による定量と IP 作成し、含量に関する品質評価と同一銘柄間での差異鑑別による真贋判定への IP 適用の可能性を検討した。

【結果】

(1) 欧州・米国の模造医薬品規制の調査

欧州評議会 (CoE) 医療品犯罪条約の発効、EU 模造医薬品指令 2011/62/EU で定められた安全機能の 2019 年施行に向けた委任令公布、米国医薬品供給網防衛法 (DSCSA) の 2023 年施行に向けた規則整備、履歴管理システム同定に関するコメント要請、WHO 加盟国メカニズム (MSM) の 5 年間の成果報告が行われた。

(2) 模造薬による健康被害に関する調査

H26 年度—H28 年度に把握した健康被害報告は 8 編、1320 名が健康被害を受け、うち 13 名の死亡が報じられた。

(3) 生活習慣病薬の個人輸入の保健衛生に関する研究

3-1) 個人輸入オメプラゾール製剤 (OPZ) の真正性と品質：個人輸入 OPZ は外観に問題があったが、局方に準拠した品質試験に概ね適合した。薬機法および特定商取引法遵守サイトは皆無と観察された。個人輸入は服薬指導もなく副作用被害救済制度も適用されないが、薬価より高額だった。日本語サイトで処方せんを確認したサイトは皆無だった。3-2) 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販売会社は 2 社あった。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、腸溶性が破たんしていることが示唆された。赤外分光分析において、明らかな差異は認められなかったが、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から得られたラマンスペクトルが異なっていた。X 線 CT 分析では、それぞれの顆粒構造に違いがみられた。3-3) 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：個人輸入代行サイトから、500 mg 錠 33 サンプル、徐放錠 (500、750 または 1000 mg) 7 サンプルの計 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。

(4) 模造 ED 薬の特性と鑑別法に関する研究

4-1) 個人輸入シアリスの真正性に関する研究：真正性調査により 45 製品中、9 製品 (20%) が真正品、32 製品 (71%) が模造品、4 製品 (9%) は不明だった。模造品は、未承認規格販売 5 サイトと住所または責任者名不特定の 12 サイトを介して入手した。また、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、香港または日本から発送された。模造品の価格は、真正品より有意に安かった。4-2) 個人輸入フルコナゾール製剤 (FLCZ) の真正性と品質に関する調査：日本語の個人輸入代行 12 サイトから FLCZ を 2 製品 12 サンプル入手した。購入時に処方箋を要求したサイトは無かった。薬事法および特商法遵守サイトは皆無と観測された。真正性調査で 1 サンプルが模造品と判定されたが、シルデナフィルを含有している可能性があった。真正品は米国から発送されていたが、模造品は国内から発送された。模造品は真正品と比べて安価だった。4-3) 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 15 サイトから、20 mg 錠、10 mg OD 錠および 100 mg 錠の計 28 サンプルを入手した。処方箋の提示は要求されなかった。

真正性調査により 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た。HPLC 分析の結果、試験した 28 サンプル中、適切な成分の含有が確認された 11(40%)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(60%)サンプルはすべて模造品であった。20mg 製品のうち、模造品のレビトラ 20mg 錠（US 版(US 発送)を除く）あたりの価格は、真正品に比べて、有意に安価だった。真正品と模造品では錠剤の大きさ、重量に差異があり、携帯 NIR 分析、携帯ラマン分析、それらの主成分分析でも区別された。

4-4) 不純物プロファイル（IP）によるシルデナフィルクエン酸塩製剤（SIL）の真贋判定：SIL の先発品と後発品の PI を純正品と比較解析することにより各製品に使用された主薬原料が純正品のそれと同一か識別することが可能となり、各製剤が真正品か偽造品か鑑定可能となった。純正品が入手できなくても、不純物プロファイルの解析と品質試験はその真正性の鑑定や偽造性を推定する有力な方法となる。

【考察】2010 年代前半に欧米で模造薬対策を強化する立法が続き、多くは既に施行され、他は施行に向けて着々と進行していた。その成果が報告されるのは 2020 年代前半であろう。

模造薬による健康被害が毎年報告され、死亡者も発生していることは、安易に個人輸入に手を出さないよう消費者などの啓発に活用されることが望まれる。

生活習慣病薬オメプラゾールとメトホルミンの個人輸入代行サイトの表示はどれも触法性が疑われ、また、医療用医薬品にも拘らず処方箋を確認しないまま販売されていたが、価格は薬価よりも高価であった。局方に準じた品質試験では大きな問題は認められなかったものの、カンボジア、ミャンマーで流通する同一製造（販売）業者の同じ有効成分の製品には著しい品質不良が認められており、ダブルスタンダードでの製造や、混線による不良品の送付が懸念される。個人輸入で生活習慣病薬を入手するメリットは認められない。

また、ED 治療薬でも処方箋の確認は一切行われず、シアリス、フルコナゾール、レビトラのいずれも模造品が混入しており、シアリス、レビトラは 60~70%に達した。模造品は中国、香港の発送であり、我が国に向けて発出されない仕組みが国際協力が望まれる。フルコナゾール、レビトラの模造品には本来の成分ではなく、異成分の含有が認められた。模造品は真正品より安価だった。

重量や大きさの計測や携帯 NIR や携帯ラマンによる非破壊分析により模造品と真正品の異同識別や、同一成分であっても不純物プロファイルによる原料の異同識別の可能性が示唆され、今後さらに活用に向けて研究が進行することが期待される。

【結論】個人輸入は生活習慣病治療薬であれ、ED 治療薬であれ、保健衛生上看過できない問題を有している。個人輸入は決して安上がりはなく、安価なものは模造品の可能性もある。消費者は医療用医薬品をインターネットで購入すべきでない。製品の注意深い観察や破壊・非破壊の分析が、模造薬の同定や関係性解明に有用である。本研究結果が、消費者への啓発と対策に資することを期待する。

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）、消費者が医薬品を求めてインターネットにアクセスする機会が増加すると考えられる。しかし、インターネット医薬品販売には国内で許可されたサイトの他に、個人輸入代行サイトが多数存在し、海外からの医薬品を宣伝している。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。しかし、消費者には国内医薬品販売業者の正規サイトと医薬品個人輸入代行サイトの判別は困難である。模造薬等の日本の発生件数は世界3位との報告もある（PSI 2015）。欧米では模造薬の規制強化がなされ、締め出された模造薬がさらに日本に押し寄せるのを食い止めるとともに、国内での模造薬の発生を防止する必要がある。そこで、生活習慣病治療薬など治療上重要な医薬品も個人輸入の対象となっていることからその保健衛生上の実態を明らかにするとともに、模造薬の特性を明らかにし、非破壊の異同識別法や不純物プロファイルなどを模造薬の真贋判定法に応用して模造薬の検出能力の向上や相関性の解明を図り、海外の対策や健康被害実態を踏まえて、我が国の模造薬対策強化に資することを目的とした。

B & C. 研究方法及び結果

本研究班は次の4大テーマで研究を進めた。

（1）欧州・米国の模造医薬品規制調査（2）模造薬による健康被害に関する調査（3）生活習慣病薬の個人輸入の保健衛生に関する研究（4）模造ED薬の特性と鑑別法に関する研究

（3）は次の3テーマに分かれる： 3-1）個人輸入オメプラゾール製剤の真正性と品質に関する研究（H26） 3-2）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（H27） 3-3）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（H28）。

（4）は次の4テーマからなる4-1）個人輸入シアリスの真正性に関する研究（H26） 4-2）個人輸入フルコナゾール製剤の真正性と品質に関する調査（H26） 4-3）個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究

（H27-28） 4-4）偽造医薬品の鑑別法に関する研究—不純物プロファイルによるシルデナフィルクエン酸塩製剤の真贋判定—（H26）。

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）欧州・米国の模造医薬品規制法令の施行について

分担研究者 木村和子

研究協力者 吉田直子

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

【方法】 1）文献収集、情報収集 2）WCOやAPEC/SIFの偽造医薬品対策プログラムに参加

【結果】

1. 欧州評議会（CoE）医療品犯罪条約：5か国が批准し2016年1月1日に発効した。2017年3月現在9か国が批准、締約国会議創始にさらに1か国の批准が必要である。

2. **EU 模造医薬品指令** 2011/62/EU：最後の施行項目とな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。

3. **米国医薬品供給網防衛法 (DSCSA)：**2023 年までに処方せん医薬品個包装を各流通過程で電子的に追跡するため、業者間での取引情報の交換、卸とロジスティック業者の許可基準と報告システム樹立、被疑製品の同定・通報ガイダンスの公表並びに DSCSA 要求システムの同定についてコメント要請が行われた。

4. **WHO 加盟国メカニズム (MSM)：**定義改正を 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する。

【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制定されたが、2023 年までに施行される米国医薬品流通網防衛法を除いて、すべて施行または施行準備に入った。各国の規制強化の影響が順次現れるものとする。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、2014 年 4 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。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】 671 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 371 であった。通読したところ、90 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 8 編であった。新たに把握できた事件は数少ないが、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、粗悪な漢方薬による肝障害、眼科手術の際の偽造ババシズマブ硝子体内注入による視野障害、模造精力増強剤に含まれるシルデナフィル以外の多量なグリベンクラミドによる低血糖、ハロペリドールが含まれたジアゼパム錠によるジストニア誘発と死亡、フェンタニルとエチゾラム含有のアルブラゾラム錠による重篤症状、フェンタニルとプロメタジン含有のナルコ®錠による重篤症状等である。

【結論】 これらの症例は、治療目的となる有効成分の欠如、表記以外の有効成分による健康被害である。判明した健康被害はわずかな事例数であるが、実際には報告されていない事例が数多く存在すると予測される。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) 生活習慣病薬の個人輸入の保健衛生に関する研究

3-1) 個人輸入オメプラゾール製剤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、杉浦さくら

【目的】 オメプラゾールは、プロトンポンプ阻害薬の 1 つであり、一部の国では一般用

医薬品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。カンボジアでは品質不良品が流通していたことから、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を対象として、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。平成 25 年度において、製品の購入、サイト観察、発送形態および製品の外観観察、真正性調査を行ったが、今年度は引き続き、真正性調査および品質試験を行い、オメプラゾール製剤の個人輸入について全体的に考察した。

【方法】真正性調査として、製品の真正性、製造販売業者と発送業者の合法性調査を引き続き行った。また、品質試験として製品に記載された局方に準じた確認試験、含量試験、含量均一性試験および溶出試験を行い、結果全体を解析し考察した。

【結果】真正性調査については、平成 27 年 3 月 31 日現在、催促にも拘らず質問票への回答が無く、真正品であるか否かは確認されていない。品質試験の結果、含量試験では 2 サンプル (7.1%)、含量均一性試験では 1 サンプルが不適合となったが、極端に含量の少ないサンプル、含量にばらつきのあるサンプルはなかった。溶出試験においては溶出性に問題のある製品はなかった。個人輸入品は先発品も後発品も全て国内で保険適用により購入するよりも高額であった。

【考察】インターネットを介して日本に個人輸入したオメプラゾールは外観に問題はあったが、薬局方に準拠した品質試験に概ね適合したことから、薬局方上の製剤学的品質に大きな問題は認められなかった。しかし、東南アジアで品質不良が指摘されたオメプラゾール製剤と同じ製造者の製品がインターネット上で販売されていることから、引き続き品質に注意が必要である。

インターネットで購入した製品には、適正使用の指導や副作用被害救済制度の適用がな

いにも関わらず、国内で医療保険制度により購入するよりも高額であった。英米では処方せん薬の処方箋未確認販売サイトが違法サイトとして取り締られているが、日本語サイトで処方せんを要求する代行業者はなく、これらからもオメプラゾールの個人輸入は、極力避けるべきと考える。

3-2) 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確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。

3-3) 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

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を目的とした。

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

【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った。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、有意に高かった（Mann-Whitney's U test, $p < 0.05$ ）。

【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。

（4）模造 ED 薬の特性と鑑別法に関する研究

4-1) 個人輸入シアリスの真正性に関する研究

分担研究者 吉田直子 木村和子
研究協力者 眞田智子 松下良

【目的】 個人輸入により国内に流入するシアリスについて、平成 25 年度にインターネット上の個人輸入代行業者を介して試買調査を行った結果、ロット番号や使用期限の記載がない等の保健衛生上の問題が指摘された。これらのシアリスについて、真正性が不明なままとなっていたが、真正性調査の回答が得られたので、本年度は、その結果を報告する。

【方法】平成 25 年度の試買調査で 25 サイトから入手した 36 製品のシアリス 20 mg 錠と 11 製品の未承認規格シアリスについて、外観写真と質問票を製造販売業者である Eli Lilly and Company の米国本社に送付し、真正性の回答を得た。**【結果】**製造販売業者からの回答により、45 製品中、9 製品（20%）が真正品、32 製品（71%）が模造品であることが明らかになった。残りの 4 製品（9%）は真正性不明であった。模造品は、未承認規格を販売している 5 サイトと住所または責任者名不特定の 20 サイト中 12 サイトを介して入手した製品であった。また、真正品は、シンガポールまたは米国から発送されたのに対し、模造品は、中国、香港または日本から発送されていた。包装形態として、シンガポールから発送された真正品はすべてボックス、米国から発送された真正品はボトルであったのに対し、香港から発送された模造品はすべて PTP シートのみ、中国と日本からはボックス、ボトルまたはバラ（ラベルなしのプラスチックバッグ）であった。真正品のシアリス 20 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、模造品に比べて、有意に高かった。

【考察】インターネットを介した個人輸入により模造品を入手する可能性があるため、消費者への個人輸入に関する情報提供、注意喚起が必要である。真正品は模造品に比べて有意に高価であったが、模造品であっても真正品と同等の価格で販売されている場合もあるため、真正性を価格だけで判断するのは困難であると考えられた。また、未承認規格が広告され、実際に入手可能であったことから、個人輸入代行業者や発送業者が違法な販売を行わせないよう監視する必要がある。

4-2) 個人輸入フルコナゾール製剤の真正性と品質に関する調査 分担研究者 吉田直子 研究協力者 坪井宏仁、大西美宇

【目的】フルコナゾール製剤は抗真菌薬と

しての適応があるが、インターネット上で女性用バイアグラと騙って販売されることがある。また、Diflucan®100 mg 錠の模造品が韓国で発見された。本研究ではインターネット上に流通するフルコナゾール製剤製剤を対象として、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】インターネット上の個人輸入代行サイトを介してフルコナゾール製剤を購入した。観察試験として、個人輸入代行サイト上の記載事項、発送形態および入手した製品の外観を観察した。真正性調査として、製品の真正性、製造販売業者の合法性を調査した。また、品質試験として製品に記載された局方に準じた確認試験、含量試験、含量均一性試験および溶出試験を行った。さらに、ラマン散乱分析により、非破壊的な正規品と模造品の異同識別を試みた。真正品および模造品の価格を比較した。

【結果】12 の日本語個人輸入代行サイトからフルコナゾール製剤を計 2 製品、12 サンプル入手した。いずれのサイトも、購入時に処方箋を要求されなかった。サイト観察の結果、全 12 サイト中、特定商取引法に関して言及のあるサイトは 9 サイト（75.0%）であった。輸入代行事業者の会社住所の記載がないサイトは 1 サイト（8.3%）であった。薬事法（現：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律、以下同じ）に関して言及のあるサイトは 4 サイト（26.7%）であり、特定商取引法および薬事法における規定をすべて満たしているサイトは 0 サイト（0%）と観察された。製品の外観観察の結果、ボトルの色合い、錠剤のサイズ、および色が真正品と異なるものが 1 サンプルあった。真正性調査では、1 サンプルが模造品と判定された。品質試験の結果、試験した 12 サンプル中、模造品と判定された 1 サンプルにおいて、シルデナフィルが含有されている可能性が示唆された。さらに、模造品が真正品と比べて明らかに安価であることがわかった。

【考察】模造品によって意図せずシルデナフィルを服用し、血圧低下などの危機にさらされる可能性がある。真正品であっても、女性用バイアグラとしての効能効果を期待して購入する可能性があるため、予期せぬ副作用が生じるおそれがある。サイト観察において記載不十分なサイトが多いため、特定商取引法および薬事法に抵触する可能性が考えられる。またサイトに記載されている製品の写真とは異なる物が届いたり、発注した規格とは異なる規格が届くなど消費者に不利益がもたらされる可能性が考えられる。また、安易に安価な製品を購入すると、模造品が手に入る可能性が示唆された。

【結論】インターネット上でフルコナゾール製剤を個人輸入するとシルデナフィルを含有する模造品を輸入する可能性がある。

4-3) 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、木村和子、谷本 剛
研究協力者 Zhu Shu、松下良

【目的】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（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ー（HPLC）分析による定性と定量を行った。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。さらに、携帯近赤外分光分析（NIR）、携帯ラマンおよび分光測色計により、正規品と模造品の非破壊的な異同識別を試みた。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。

【結果】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 28 サンプル中、適切な成分の含有が確認された 11(40%)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(60%)サンプルはすべて模造品であった。US 版(US 発送)を除く 20 mg 製品のうち、模造品のレビトラ 20 mg 錠あたりの価格は、真正品に比べて、有意に安かった（Student's t-test, $p < 0.05$ ）。US 版は模造品と他の 20 mg 製品より高かった。NIR と携帯ラマン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。錠剤表面の色差測定では、模造品には正規品と分光反射率に大きな差異が認められる製品があったが、差異が認められない製品も存在した。重量、厚さや添付文書等の観察も、模造医薬品の発見や推定に有用であった。

【考察】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た。外観だけで模造品を判断することは難しく、これらを使用する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ついては危険性に関する強力な注意喚起と、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。

【結論】個人輸入により入手するレビトラには模造品が混入しており、異成分含有により、健康被害が生じる恐れがある。非破壊分光分析により、模造品の識別が容易にできる可能性がある。

4-4) 模造医薬品の鑑別法に関する研究—不純物プロファイルによるシルデナフィルクエン酸塩製剤の真贋判定—

分担研究者 谷本 剛

研究協力者 松永歩美

【目的】流通している医薬品の偽造を判別する簡便な方法を確立することを目的とし、各製剤の不純物プロファイル（IP）の偽造鑑別への有用性について検討した。

【方法】シルデナフィルクエン酸塩製剤（SIL 製剤）を例にして、SIL 製剤はインターネットを介した代行個人輸入及びカンボジアでの現地購買によって104検体を入手した。先発品 Viagra は、個人輸入で20検体を入手し、SIL 製剤の後発医薬品は個人輸入したものとカンボジアで入手したものを合わせて84品目を入手した。これらの検体について、HPLCによる定量と不純物プロファイル（IP）の作成を行い、含量に関する品質評価と同一銘柄間での出所の差異鑑別による真贋判定へのIP適用の可能性について検討した。

【結果・考察】104検体のIPは9パターン（IP-1～IP-9）に分類された。Viagra20検体に関しては、主成分を表示量の90%以上含有する検体は6検体のみであり、半数以上の11検体は主成分を表示量の約50%しか含有していなかった。ViagraのIPは6パターン（IP-1～IP-6）に分類され、各IPを純正ViagraのIPと比較したとき、4検体のみが純正品のそれ（IP-1）と一致した。この4製品の含量はいずれも表示量の100～110%であった。この結果から、IPが純正品と一致した4検体のみが真正品であり、他の16検体は偽造品と推定され、ファイザー社での真贋

判定の結果と一致した。後発品84検体に関しては、含量が表示量の120%を超えたものが2検体、含量不足の製剤は5検体あった。後発品84検体のIPは7パターン（IP-2～IP-5, IP-7～IP-9）に分類された。後発品のIPは先発品の純正Viagraのパターンには一致せず、後発品はすべてファイザー社と異なる製法で調製された原薬を使用していることが推察された。一方、同一銘柄の後発品中にIPの異なるものがあった。例えば、製品名「KAMAGRA」12検体のIPは3種のパターン（IP-2, IP-3, IP-4）に分類され、IP-2及びIP-3が各2検体、IP-4が8検体であった。IP-4の製剤の含量はすべて100～110%の範囲にあったが、IP-2及びIP-3を示す各2検体の含量は、それぞれ40%以下及び50%以下であった。また、Ranbaxy社製の製品名「Caverta」5検体のうち4検体はIP-4を示し、含量は100～110%で、製剤としては特に問題はなかったが、1検体は含量過多（172%）でIPも他の4品目と異なるIP-9を示した。同一銘柄の製品において、含量が規格値から大きく乖離し、しかも主成分の品質が異なるものが存在することは通常考えにくく、これらの結果は後発品においてもその偽造品が流通している可能性を示唆しており、偽造の疑いのある製品の検出にIPは有用であると考えられた。

D. 考 察

2010年代前半に欧米で模造薬規制を強化する立法が続き、多くは既施行、あるいは施行準備が進行していた。ただし、米国の履歴管理システムはいまだコメント要請の段階であった。我が国もハーボニ配合剤の偽造品出現により、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」が設置され、対策強化に乗り出し、欧米の仲間入りをすることになってしまった。欧米の施策を参考にしながらも、我が国の実情に適した独自の対策が期待される。

模造薬による健康被害が毎年報告され3か年で1320例、うち死亡は13例に上った。しかもこれはPubMedに収載された論文だけであり、実際はさらに多いと考えられ、模造医薬品は蔑ろにできない健康問題である。

生活習慣病治療薬オメプラゾールとメトホルミンの個人輸入代行サイトは医療用医薬品にも拘らず処方箋を確認しないまま販売していた。この点においては、ED治療薬販売サイトと同じであった。

オメプラゾール、メトホルミンの個人輸入品の価格は消費者の期待に反し薬価よりも高価であった。ED治療薬では、模造品は真正品よりも安価であった。個人輸入オメプラゾールの品質試験では大きな問題は認められなかったものの、カンボジア、ミャンマーで流通する同一製造（販売）業者の同一有効成分製品には著しい品質不良が認められており、相手国により、製造品質を調整する製造のダブルスタンダードが疑われた。不良品が我が国にも流れ込まない保証はない。

また、個人輸入したシアリス、フルコナゾール、レビトラのいずれも模造品が混入しており、シアリス、レビトラはその割合は6~7割に達した。模造品はもっぱら中国、香港の発送であった。フルコナゾール、レビトラの模造品には本来の成分ではなく、異成分の含有が認められた。

重量やサイズの計測により偽造品と判別可能なものや添付文書等の比較で関連性をうかがわせるものもあった。携帯NIRや携帯ラマンによる非破壊分析により模造品と真正品の異同識別が可能であった。同一成分であっても不純物プロファイルによる原料の異同識別の可能性も示した。この方法は模造薬の出所起原の相関性や遡及調査にも道を開く。このほかH23-25の報告で、主成分類似薬物の分析や電顕観察、X線CTによる腸溶性皮膜の欠如など製剤特性の異同識別法を示した。世界では治療上重要な医薬品に対して、主成分含量だけでは判定できない精巧な偽造医薬品が出現していることから、真贋判定や遡及調

査を可能とするような鑑別法の開発は非常に有用である。今後さらに研究が継続されることが望まれる。

これまでも指摘してきたようにインターネットで入手した医薬品は模造である以外にも、品質不良品、無評価品、未承認薬、禁止品が混入しており、副作用被害救済制度の対象外でもある。さらに、価格も国内で確かな品質の正規品を医療機関や薬局から給付されるのに比べ、かえって高価になることをアピールし、輕輕に医薬品の個人輸入を行うべきではないことを、消費者に強く啓発する必要がある。

E. 結 論

消費者はインターネットで医療用医薬品を購入しないこと。製品の観察や破壊・非破壊の分析が、模造品の同定や相関性を明らかにする上で有用である。

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

2. 学会発表

- 1) 谷本剛、偽造医薬品の実像とその鑑別法、第2回医薬品セキュリティ研究会フォーラム、2014年4月、大阪

1. 論文・刊行物

- 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 11p

- 2) 吉田直子、ハーボニー偽造品事件の衝撃、Nikkei Drug Information 2017.03、28-30、
- 3) 吉田直子、身近に迫る模造医薬品、Nikkei Drug Information 2015.04、029-032.
- 4) 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 第 92 号、16-24、2015 年 3 月

2. 学会

- 1) 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、平成 28 年 9 月 17 日 19 日、京都
- 2) 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、平成 28 年 9 月 17 日-19 日、京都
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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

3. 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ークスリを通して、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、偽造医薬品最前線ー日本は免れるかー、岩田レーベル 技術講演会 2016 年 5 月 26 日、東京
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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

- 11) 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】
- 12) 吉田直子、OTC 医薬品の安全性—忍び寄る偽造医薬品の脅威—、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
- 13) 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
- 14) 木村和子、世界の模造医薬品と日本—日本は無縁か—第 32 回びわ湖国際医療フォーラム、2016 年 1 月 23 日
- 15) 吉田直子、医薬品の品質管理に貢献する分析—偽造医薬品鑑別における分析手法の活用—、Matching HUB Kanazawa 2015、金沢、2015年2月
- 16) K Kimura, What should be done to decrease pharmaceutical crimes? focusing on counterfeit medicines-Role of academia-, Addressing Pharmaceutical Crime Anticounterfeiting Program for Safe Medicines, For Japan Pharmaceutical Manufacturers Association May 15, 2014 Tokyo
- 17) 谷本剛、偽造医薬品の実像とその鑑別法、第2回医薬品セキュリティ研究会フォーラム、2014年4月、大阪
- 18) 木村和子、世界と日本の偽造医薬品の現状、第 1 回偽造医薬品・指定薬物対策推進会議、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、2014 年 4 月 10 日、東京

Ⅱ. 分担研究報告

1. 欧米の模造医薬品規制の動向
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. 個人輸入生活習慣病治療薬の保健衛生に関する研究
 - 3-1) 個人輸入オメプラゾール製剤の真正性と品質に関する研究
吉田直子・木村和子・杉浦さくら
 - 3-2) 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
Mohammad Sofiqur Rahman
 - 3-3) 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. 模造ED薬の特性と鑑別法に関する研究
 - 4-1) 個人輸入シアリスの真正性に関する研究
吉田直子・木村和子・眞田智子・松下良
 - 4-2) 個人輸入フルコナゾール製剤の真正性と品質に関する調査
吉田直子・坪井宏仁・大西美宇
 - 4-3) 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・谷本剛・Zhu Shu・松下 良
 - 4-4) 模造医薬品の鑑別法に関する研究 — 不純物プロファイルによる
シルデナフィルクエン酸塩製剤の真贋判定 —
谷本剛・松永歩美

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 H26-28

欧米の模造医薬品規制の動向

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、WHO の模造医薬品対策を紹介し、我が国の対策の参考に資する。

【方法】文献収集、情報収集に加えて、WCO や APECLSIF の偽造医薬品対策プログラムに参加した。

【結果】

1. **欧州評議会 (CoE) 医療品犯罪条約**: 5 か国が批准し 2016 年 1 月 1 日に発効した。2017 年 3 月現在 9 か国が批准、締約国会議創始にさらに 1 か国の批准が必要である。
2. **EU 模造医薬品指令 2011/62/EU**: 最後の施行項目とな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。
3. **米国医薬品供給網防衛法 (DSCSA)**: 2023 年までに処方せん医薬品個包装を各流通過程で電子的に追跡するため、業者間での取引情報の交換、卸とロジスティック業者の許可基準と報告システム樹立、被疑製品の同定・通報ガイダンスの公表並びに DSCSA 要求システムの同定についてコメント要請が行われた。
4. **WHO 加盟国メカニズム (MSM)**: 定義改正を 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する。

A. 研究目的

2010-2013 年に欧州と米国で模造医薬品の規制を強化する条約や法律が次々と成立した。2014-2016 年度はそれらの施行状況を追った。また、WHO の加盟国メカニズム (MSM) やその他の国際的な動向も調査し、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。「模造医薬品」と「偽造医薬品」は特に区別せずに用いている。

B-2. 国際会議への参加

1)世界税関機構偽造品海賊版グループと民間セクターとの合同会合 (World Customs Organization Counterfeiting and Piracy Group Meeting and Joint Session: WCO CAP Group and Private Sector Meeting) : 2014 年 11 月 5 日 於ベルギー ブリュッセル市 WCO 本部

2) 2015 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 (2015 APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security): 2015 年 8 月 24-26 日 於フィリッピン セブ市

C. 結果

C-1. 欧州評議会 (CoE) 医療品犯罪条約の発効

2011 年 10 月 28 日に署名のため開放された CoE 医薬製品犯罪条約は、2016 年 1 月 1 日に発効した。2017 年 2 月 21 日現在、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、締約国会議の発足にはあと 1 か国の批准が必要である。

2017 年 2 月現在、CoE47 加盟国のうち 15 か国と、非加盟国 3 か国が署名していた。日本、米国は CoE オブザーバ国である。

C-2. EU 偽造医薬品指令 2011/62/EU の施行

模造医薬品指令 2011/62/EU により導入された主な規制は次の 3 点にまとめられる: 1) 製造、流通の保全: 有効成分、添加物の GMP、有効成分、ブローカの GDP、中継貿易基準 2) 一般薬販売オンライン薬局の規制 3) 個包装安全機能 (Safety feature。以下 SF と記す) 付与

C-2-1. 有効成分 GMP

欧州議会及び欧州委員会指令 2001/83/EC 特に第 47 条第 3 節を補足する、ヒト医薬品有効成分 GMP の原則とガイドラインに関する 2014 年 5 月 28 日の欧州委員会委任規則 (EU) No 1252/2014 が EU 官報で公表された¹⁾。

EU 加盟国は有効成分 GMP の原則及びガイドラインを拘束力ある法令として制定しなければならない。国際調和の観点から ICH の有効成分ガイドラインに沿って制定すること。EU 規則は以下のような項目から成る。

- 第 1 条 範囲
- 第 2 条 定義
- 第 3 条 品質管理
- 第 4 条 従業員
- 第 5 条 建物と施設
- 第 6 条 設備
- 第 7 条 文書と記録

- 第 8 条 原材料管理
- 第 9 条 生産と工程の制御
- 第 10 条 包装と表示
- 第 11 条 上市
- 第 12 条 実験室による制御
- 第 13 条 検証
- 第 14 条 修正制御
- 第 15 条 拒否及び返品
- 第 16 条 苦情及び回収
- 第 17 条 契約製造
- 第 18 条 再包装
- 第 19 条 発効 (2015 年 5 月 25 日)

C-2-2. 正規オンラインウェブサイトの EU 共通ロゴ

一般市民に対する医薬品の遠隔提供者を同定する共通ロゴのデザインとその真正性検証の技術的、電子的、暗号的要件に関する 2014 年 6 月 24 日の欧州委員会施行規則 (EU) 699/2014 号が EU 官報で公表された²⁾。

第 1 条 医薬品指令 2001/83/EC 第 85c (3) (b) 条に基づき共通ロゴのデザインは付表 (ここでは [ボックス 1]) に示すものでなければならない。

第 2 条 医薬品指令第 85c (4) 条に規定するウェブサイトは、一般市民が信頼できるサイトであることが容易に確認できるように、アクセス可能でなければならない。

第 3 条 情報社会サービスにより一般市民に医薬品を遠隔提供することが認められた者のウェブサイトと国別リスト主宰者のウェブサイト間のハイパーリンクについては、医薬品指令第 85c (1) (d) 条で言及されているが、固定され、相互的でなければならない。この情報交換は適当な手段で保護されなければならない。

第 4 条 ハイパーリンクでは、各国リストを

ホストするウェブサイトが医薬品指令第 85c (4) (c) 条に沿って保護され、刷新され、最新のアップデート日が記載されていなければならない。

第 5 条 この規則は欧州連合官報発行日 (2014 年 6 月 25 日) から 7 日目に発効し、2015 年 7 月 1 日から施行される。この規則全体が義務的であり、すべての加盟国に直接適用される。

C-2-3. 処方せん薬個包装の安全機能

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」が採択され、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-2-3-1. 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-2-3-2 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

C-2-3-3. 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-2-3-4. 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。

システムの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

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/解除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. レポジトリシステム

(1)レポジトリシステム

レポジトリシステムは正規の 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 of 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：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）国家レポジトリの両者で行える。EU 内に存在する。

図 3. レポジトリシステム³⁾

(2) 特徴

レポジトリ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システムと蓄積情報にアクセスできる。

- ・ レポジトリ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. 米国医薬品供給網の防衛に関する法律

Drug Supply Chain Security Act (DSCSA)

DSCSA は 2013 年 11 月 27 日に成立した「医薬品の品質と防衛に関する法律 the Drug Quality and Security Act」に含まれる二本の法律のうち的一本である。もう一本は「配合剤品質法 Compounding Quality Act」である。DSCSA の施行状況と今後計画されている事項を説明する⁵⁾。

3-1. 製品追跡

1/1/2015（月/日/年）から、製造者、卸、再包装者と多くの販売者は紙媒体または電子媒体により処方せん薬の追跡（Tracing）を可能にする情報を授受することが要求された。しかし、2015 年 5 月 1 日以前に実施していない製造者、卸、再包装者に対して、一定の処方箋薬の取引について要求されている取引

情報、取引履歴及び取引明細の授受義務を FDA は執行する意図はないことを 2014 年 12 月 31 日に通知した⁶⁾。ただし、製品の検証と許可業者との取引については予定通り 1/1/2015 から実施する。

薬局は 7/1/2015 から実施する。

3-2. 標準取引文書

FDA は標準取引文書を 11/27/2014 までに示すように要求された。以下が取引情報、取引履歴及び取引明細の定義である。

取引情報 (Transaction Information(TI))

- ・ 商品名、慣用名、製品名
- ・ 製品の力価と剤形
- ・ 連邦医薬品コード番号
- ・ 包装サイズ
- ・ 包装数
- ・ 製品のロット番号
- ・ 取引日
- ・ 出荷日(取引日より 24 時間を超えた場合)
- ・ 企業名及び住所 (譲渡側及び譲受側)

取引履歴 (Transaction History(TH))

- ・ 製造業者まで遡る事か可能な各事前の取引情報を含む紙媒体または電子媒体の明細書

取引明細書(Transaction Statement (TS))

取引全体の所有権移転の紙媒体または電子媒体の明細書

- ・ DSCSA で要求された承認がなされているか
- ・ DSCSA で要求された被許可者から製品を受領したか
- ・ 法に従い、取引情報と取引明細を前段階の製品所有者から受領したか

- ・ 被疑製品または違法製品を知情出荷しなかったか
- ・ 法に従い、必要な検証を行うシステム及び手続が実施されているか
- ・ 虚偽の取引情報を知情提供しなかったか
- ・ 取引履歴を知情変更しなかったか

以下に 2023 年までの施行計画を示す。

3-3. 卸免許と免許基準

11/27/2015 までに医薬品卸の新連邦標準免許基準を開発し、州のシステムが連邦基準を満たさない場合には連邦医薬品卸許可システムを使用させる。

1/1/2015 から、卸は許可状況と連絡先を FDA に報告しなければならない。この情報はデータベースで公表される。州政府とも調整する。

3-4. ロジスティックス提供第 3 者の免許と基準

11/27/2015 までにロジスティックス提供第 3 者 (3PL) の新連邦標準免許基準を開発し、州のシステムが連邦基準を満たさない場合には連邦の 3PL 許可システムを使用する。許可基準は 1 年後に発効する。これにより 3PL は州または連邦の許可取得が義務付けられる。

11/27/2014 から、3PL は免許状況と連絡先を FDA に報告しなければならない。

3-5. 製品識別子

11/27/2017 までに 製造業者は一定の処方せん薬に個包装レベルで 2D バーコードにより製品識別子 (連邦医薬品コード (NDC)、連番、ロット番号、有効期限) を付す。再包装者は 11/27/2018 までに行う。

11/27/2019 までに卸は識別子のある製品のみを取扱う。販売者は 11/27/2020 までに実

施する。現在の検証要求は連番が付されると変わる。

3-6. 2023 年に目指すシステム

法制定後 10 年かけて次のシステムを処方せん薬個包装レベルで相互運用し、製品の電子的遡求を可能とする。

- ・ 一定の処方箋薬の販売ごとの取引情報の電子的交換
- ・ 個包装レベルの製品識別子の検証
- ・ 発見した被疑・不正製品への迅速対応
- ・ 回収の効率化

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。

3-7 FDA 被疑製品同定・通報ガイダンス

取引相手や、製品の状況から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。

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は次の通りである。

- ・ 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

2016 年 11 月に開催された第 5 回 MSM から活動概要とともに特に次の 3 点の詳細が第 70 回 WHO 総会(2017 年 5 月)に報告され、評価される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

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

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、不良医薬品/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 被疑事件の効果的捜査
- 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/模造医薬品の防止・検出の認証技術

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」を紹介した。アルゼンチン、ブラジル、中国、コロンビア。インド、イラン、フィリッピン、トルコ、米国、EUの現時点での経験を収集したものであった。これより、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。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かった。

(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⁾。

なお、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。典型的にはバッチ・ロット番号で実施されている。これはリコールや不良/偽造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、二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-4-3. 不良医薬製品/模造医薬品の作業用定義

MSM 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していない医薬品、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、

医薬品はいつ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/falsely-labelled/falsified/counterfeit medical products (SSFFC) と表現してきたが、substandard and falsified medical products とする(図4)

C-5 国際会議への参加

2014 年第 11 回世界税関機構偽造品海賊版グループと民間セクターとの合同会合(WCO)

並びに 2015 年 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については平成 26 年度及び平成 27 年度報告書を参照されたい。

D. 考察

CoE 医療品犯罪条約は 2016 年度に発効し、すでにフランス、スペインなど 9 か国が批准しているが、履行状況の把握や加盟国間での情報や体験の共有などには締約国会議の発足を待つことになる。締約国会議発足にはさらに 1 か国の批准が必要である。

EU 偽造医薬品指令は 安全機能委任令の公布によって 2011EU 偽造医薬品指令 2011/62/EU はすべての事項について、施行または施行準備段階に入った。医療品履歴管理システムもほとんどの国で 2019 年まで、イタリア、ベルギー、ギリシアは 2022 年までに施行される。これまでは、指令の具体的な施行についてフォローしてきたが、今後は偽造医薬品指令の効果や問題点をフォローする・EU から偽造医薬品の傾向や偽造医薬品

指令の効果の評価は 2024 年までに報告されることになっている。

米国でも、医薬品流通網防衛法（DSCSA）の成立により 2023 年までに流通各段階で電子追跡システムが導入されることとされており、卸許可制度など順次法令が整備されているが、現在、法令の中心である履歴システムに関するコメントが再要請されており、今後の動向から目が離せない。

WHO に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 counterfeit drugs の解釈を巡り一部加盟国のクレームにより頓挫した。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から、保健衛生上の観点から加盟国政府と WHO 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）」が創設された。この MSM も 2017 年第 70 回総会で見直されることとなった⁶⁾。IMPACT が頓挫した偽造医薬品を表す用語・意味で加盟国で合意したことは評価できる。これ以外にも国家ガイドや履歴管理システムのレビューなど手堅い成果を上げており、今後の活動の継続、拡大が認められることと期待される。

E. 結論

欧州、米国、国際レベルでは偽造医薬品規制はこの 5 年間で急激に強化され、順次実施されている。これらの規制強化の効果を今後注視するとともに、欧米等から締め出された偽造医薬品がこの枠組み外の日本を含む地域・国に拡散しないよう、警戒が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 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ークスリを通してー、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、偽造医薬品最前線ー日本は免れるかー、岩田レーベル 技術講演会 2016 年 5 月 26 日、東京
- 8) 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

- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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】
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 吉田直子、医薬品の品質管理に貢献する分析ー偽造医薬品鑑別における分析手法の活用ー。Matching HUB Kanazawa 2015、金沢、2015 年 2 月
- 16) K Kimura, What should be done to decrease pharmaceutical crimes? focusing on counterfeit medicines-Role of academia-, Addressing Pharmaceutical Crime Anticounterfeiting Program for Safe Medicines, For Japan Pharmaceutical Manufacturers Association May 15, 2014 Tokyo
- 17) 谷本剛、偽造医薬品の実像とその鑑別法、第 2 回医薬品セキュリティ研究会フォーラム、2014 年 4 月、大阪
- 18) 木村和子、世界と日本の偽造医薬品の現状、第 1 回偽造医薬品・指定薬物対策推進会議、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、2014 年 4 月 10 日、東京

I 引用文献

CoE

- 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 01/03/2017

EU

- 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) 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

米国

- 5) FDA, Guidance for Industry : Drug Supply Chain Security Act Implementation: Identification of Suspect Product and Notification December 2016 、 expiry date 12/31/2018

WHO

- 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/false-labelled/falsified/ counterfeit medical products Report by the Director-General, A70/23 20 March 2017, 2017

図 1. 2 次元バーコードの例



図 2. 末端検証+リスクベース検証システム

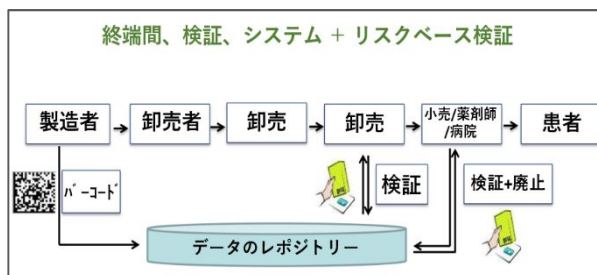


図 3. レポジトリシステム

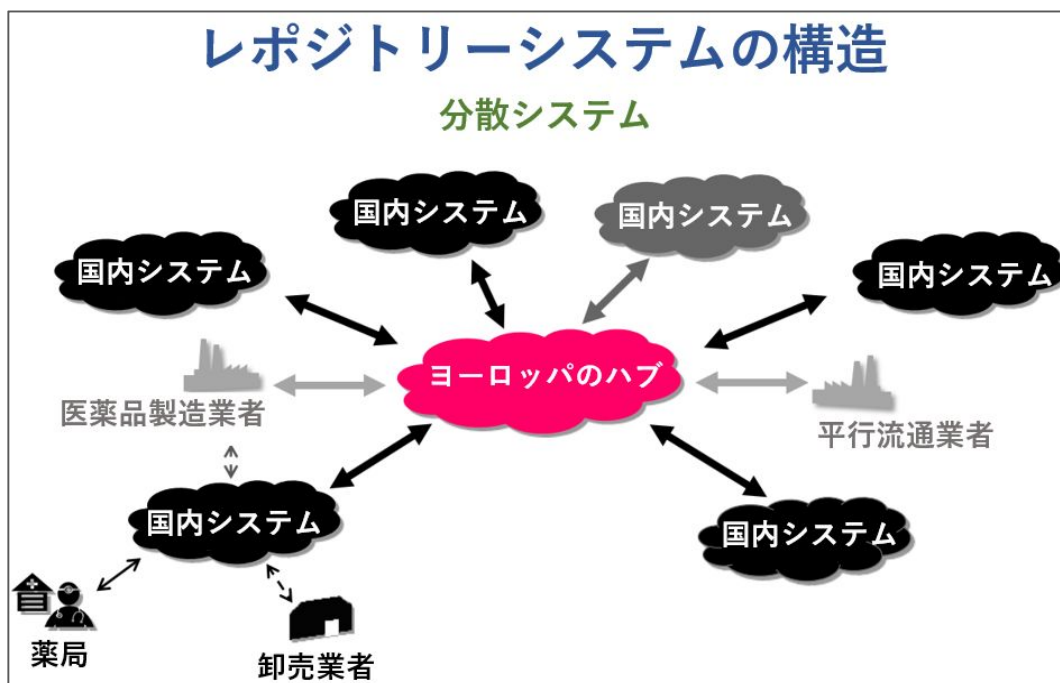
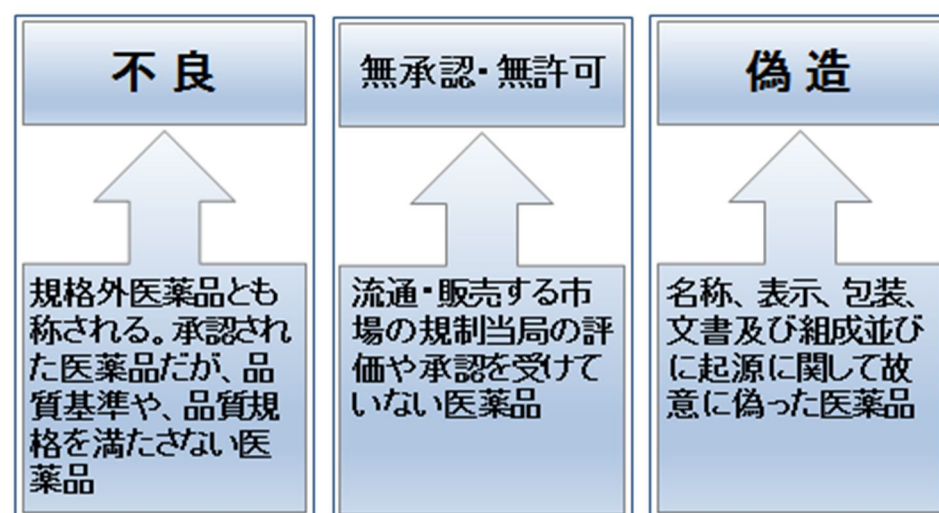


図 4

WHOの作業用定義



加盟国機構 (MSM) は SFFC (substandard/spurious/false/labelled /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総会へ報告
A/MSM /5/8 Annex3 9 Jan.2017私訳
薬式大薬品製造研究部、品質管理課
敬説 木村 和子

**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 H26-28**

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、2014 年 4 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。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】671 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 371 であった。通読したところ、90 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 8 編であった。新たに把握できた事件は数少ないが、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、粗悪な漢方薬による肝障害、眼科手術の際の偽造バシズマブ硝子体内注入による視野障害、模造精力増強剤に含まれるシルデナフィル以外の多量なグリベンクラミドによる低血糖、ハロペリドールが含まれたジアゼパム錠によるジストニア誘発と死亡、フェンタニルとエチゾラム含有のアルブラゾラム錠による重篤症状、フェンタニルとプロメタジン含有のナルコ®錠による重篤症状等である。

【結論】これらの症例は、治療目的となる有効成分の欠如、表記以外の有効成分による健康被害である。判明した健康被害はわずかな事例数であるが、実際には報告されていない事例が数多く存在すると予測される。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で、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、平成26～28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、2014年4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。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671の論文がヒットした。そのうち、全文を確認でき、英語で書かれていたものは371であった。90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8編であった。以下、要点を紹介する。

まず、偽造ベバシズマブの硝子体内注入による健康被害について。2010年9月の8日～10日に上海第一人民病院眼科で、男性70名、女性46名の患者が、ベバシズマブの注入を受けた。うち80名に
endotoxin-induced ocular toxic syndrome"

（EOTS、内毒素誘発視覚中毒性症候群（筆者訳））による視覚障害と違和感が生じ、緊急の対応が必要となった。この事例は、内毒素による炎症の誘発が原因であった。有効成分ベバシズマブは検出されなかった[2]。

偽造ベバシズマブについては、その後インドでも報告された。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 件集団発生した。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[3]。

次に、「Nangen Zengzhangsu®」という商品名の精力増強剤について。これは、中国製と推察された商品である。服用した者は、低血糖症状を起こし、救急搬送された者もいた。この商品には、勃起不全治療薬であるシルデナフィルクエン酸塩が通常の 1 日用量 (25-50 mg) より少ない 7.7mg 含まれていた。加えて糖尿病治療薬であるスルホニルウレア (SU) 剤のグリベンクラミドが 122.7mg (日本の通常の 1 日用量 2.5 mg の 50 倍以上) と高用量含まれていたという[4]。なぜ後者の成分が含まれていたかは不明である。

抗てんかん薬でも偽造薬による被害が 2 事例報告されている (表 1) [5]。

ギニアビサウ南部において、2113 年 5 月～6 月に、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、痙攣の頻度が増えたり、重積発作が起きたという。その内、発作のために死亡したと考えられる者が 2 名いた [5]。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[5]。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[6]。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[6] (図 1、図 2)。

同薬と思われるナイジェリアにおける報告では、やはり地域リハビリテーションサービスにおいて、2014 年 6～8 月に、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、痙攣が再発したり、その頻度が増加した[5]。使用された薬品を収集し、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。

漢方薬でも、健康被害が報告されている。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 (表 1) [7]。65 歳の男性が 3 次救急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[7]。本ケースは、米国 Food and Drug Administration (FDA) も Public Notification of Medication Health Fraud で警告している[図 3]。FDA の実験室で本薬を分析したところ、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。そして、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[8]。

続いて、抗精神病薬による大規模な被害の報告である。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4)[9, 10]。

米国では、偽造アルプラゾラム錠剤の有害事象が報告された。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: CPCS)は、2015年10月15日～12月31日の間に、偽造アルプラゾラムによる8人の患者を特定した。本剤には、フェンタニル、場合によってはエチゾラムが含有されていた(図5)。患者は、多くがうつ病と診断されており、年齢は8ヶ月から45歳であった。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の製造

過程は不明だが、回収された錠剤と思われる薬剤は、オンラインで購入することが可能であった[11]。

米国では、さらに鎮痛薬 Norco®の偽造品による被害も報告された。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事例確認した。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、悪心、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可能性がある。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6)。患者の血中フェンタニル濃度は、1.6～10.1ng/mL(鎮痛の治療範囲: 0.6～3.0ng/mL)であった[12]。

D. 考 察

2014年4月から3年間に渡る、偽造薬とその健康被害について、PubMedに掲載された論文を検索・抽出した。

2013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。しかしながら、把握されていない有害事象は、数多く存在するはずで、低開発国も含む世界規模の偽造薬による健康被害報告のネットワークが必要であろう。

偽造薬の特徴は、有効成分が含まれていないものと、有効成分以外の有害な成分が含まれているものの2種類がある。両者と

も死者が出現するほど重篤な被害もあった。低品質薬と異なり、偽造薬は意図的に生産されたものである。成分が含まれないものに関しては、コストのみを追求するためと予想できるか、別成分が含まれたものに関しては、その製造医は判明していない。表示された効果と似た作用のある物質を含有した製品もあり、コストの低い成分で見せかけの効果を狙った品かもしれない。これらについては、今後の調査が強く望まれる。

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[13]。

E. 結 論

偽造薬による健康被害がいくつか正確に把握できたが、潜在している被害の状況の把握、偽造薬の規制と流通経路の把握、医療関係者および消費者側の対策は、今後の発展が大いに必要である。

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 1~3、図 6)。

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> (accessed on 20 Jun 2017).
2. Wang F, Yu S, Liu K, Chen FE, Song Z, Zhang X, Xu X, Sun X. Acute intraocular inflammation caused by endotoxin after intravitreal injection of counterfeit bevacizumab in Shanghai, China. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120(2):355-61. doi: 10.1016/j.ophtla.2012.07.083. Epub 2012 Oct 18.
3. Stewart MW et al. Counterfeit Avastin in India: Punish the Criminals, Not the Patients. *Am J Ophthalmol*. 2016; 170: 228-231.
4. Kuramoto N, Yabe D, Kurose T, Seino Y. A case of hypoglycemia due to illegitimate sexual enhancement medication. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Apr;108(1):e8-e10. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.014. Epub 2015 Feb 23.
5. 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. *The Lancet Neurology* 2015; 14: 1075-1076.
6. 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 (accessed on 20 Jun 2017)
7. 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.
8. FDA Medication Health Fraud. Public Notification: Tiger King Contains Hidden Drug Ingredient. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/MedicationHealthFraud/ucm383364.htm>. (accessed on 20 Jun 2017)
 9. Peyraud N et al. An epidemic of dystonic reactions in central Africa. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(2): e137-e138.
 10. 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.
 11. Arens AM et al. Adverse Effects from Counterfeit Alprazolam Tablets. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(10):1554-1555.
 12. 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.
 13. Degardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 87: 167–75.

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)

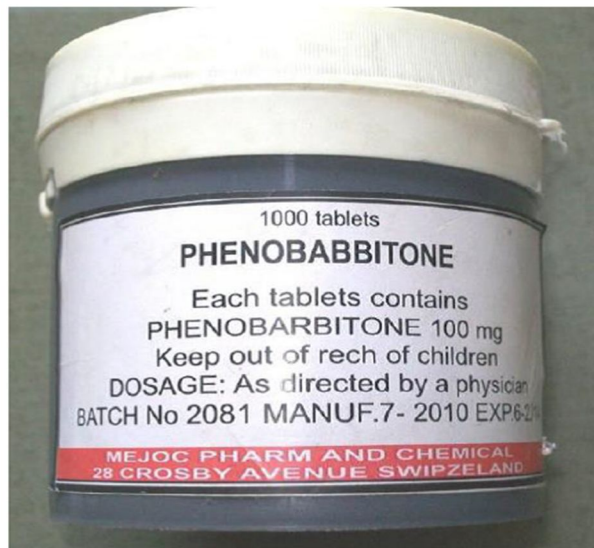


図 2: リベリアから入手したフェノバルビタール含有とされた模造薬 (WHO Drug Alert, N° 1/2016., February 2016)

“Phenobabbitone” discovered in 2015 in Liberia:



图 3: 粗惡漢方藥 Tiger King (FDA Medication Health Fraud, Public Notification: Tiger King Contains Hidden Drug Ingredient, January 2014)



図4 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。



図5 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 μ g のが含まれていた。右は、真性品の Xanax 錠 2 mg（ファイザー）。



図6 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



付 録

表 1. 模造薬による健康被害（重複事例を含む）

模造薬による健康被害報告（重複あり）

発生年	発生国	健康被害	原因	論文	Form
2016	インド	眼内炎の集団発生（15件）	ベバシズマブの内容物は、微生物汚染が認められ、効果は認められなかった	Stewart MW et al. Am J Ophthalmol. 2016;170:228-31.	
2016	米国	7人が重篤な症状	偽造ナルコチン錠に、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. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65 (16): 420-3.	
2015	米国	子ども1人を含む8人が重篤な症状	アルブラゾラム錠に、フェンタニルとエデゾラムが含有されていた	Arens AM et al. JAMA Intern Med. 2016; 176 (10):1554-1555.	
2014	コンゴ	1029名が急性のジストニア症状、うち11名（5名は3歳未満）が死亡	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. Lancet Glob Health. 2017; 5(2): e137-e138.	
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.	
2013	ギニアビサウ	模造抗てんかん薬で、2人死亡、74人重篤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.	
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.	
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	Sun et al., N Engl J Med. 2011 Jul 28;365(4):378-9.	
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
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.	
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.	
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.	
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	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.	
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人が神経低血糖により昏迷状態、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.	
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.	
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(3-4):78-89.	
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.	
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	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.	
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、ストロンチウム、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.	
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
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.	
2006	ミャンマー	23歳の男性が死亡	アーテスネット	Atemnkeng et al., Trop Med Int Health. 2007 Jan;12(1):68-74.	
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アン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88	
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ット	Newton et al., PLoS Med. 2006 Jun;3(6):e197. Review	
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.	
2002	アメリカ合衆国	1人の女性が死亡	表示規格の1/20のエポエチンアルファ	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.	
1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネットとして売られていた含有量の少ないスルファドキシム/ピリメタミン	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.	Review
1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネットとして売られていた含有量の少ないスルファドキシム/ピリメタミン	Rassool. J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.	
1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネットとして売られていた含有量の少ない抗マラリア薬	Mukhopadhyay. Anal Chem. 2007 Apr 1;79(7):2622-7.	
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	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.	
1998	インド	30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.	
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.	
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	
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
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
1996	ハイチ	59人の子供が死亡	解熱薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.	Review
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
1996	ハイチ	80人以上の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Baratta et al., Croat Med J. 2012 Apr;53(2):173-84.	Review
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.	
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

表 1. 模造薬による健康被害（重複事例を含む）続き

発生年	発生国	健康被害	原因	論文	Form
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
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.	
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
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
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.	
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.	
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.	
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.	
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.	
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.	
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.	
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エ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.	
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
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.	
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	ten Ham. Adverse Drug React Toxicol Rev. 1992 Spring;11(1):59-65.	
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
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.	
1989	ハイチ	89人が死亡	ジエ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.	
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
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.	
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ル	N Kuramoto et al., Diabetes Res Clin Pract. 2015 Apr;108(1):e8-e10.	
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.	
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
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.	
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.	
不明	カンボジア	アーツネート耐性の発生	アーツネート	Newton et al., BMJ. 2002 Apr 6;324(7341):800-1.	
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	グリブリ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.	
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倍量のグリブリドが混入した性機能改善薬	Hellstrom. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):1-3.	Review
不明	シンガポール	1人の男性が死亡	グリブリ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.	
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	グリブリドが混入したシルデナフィル	Dean et al., Int J Clin Pract. 2010 Aug;64(9):1319-22.	
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.	
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
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	Cockburn et al., PLoS Med. 2005 Apr;2(4):e100.	
不明	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.	
不明	不明	500人以上が死亡	ジエチレングリコールが混入したパラセタモールや鎮咳シロップ	Newton et al., Lancet Infect Dis. 2006 Sep;6(9):602-13.	
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
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)	
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ル	Barber et al., J R Soc Med. 2011 Mar;104(3):120-3	
不明	ブラジル	189人の女性が望んでいない妊娠	避妊薬	Stearn. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-61	

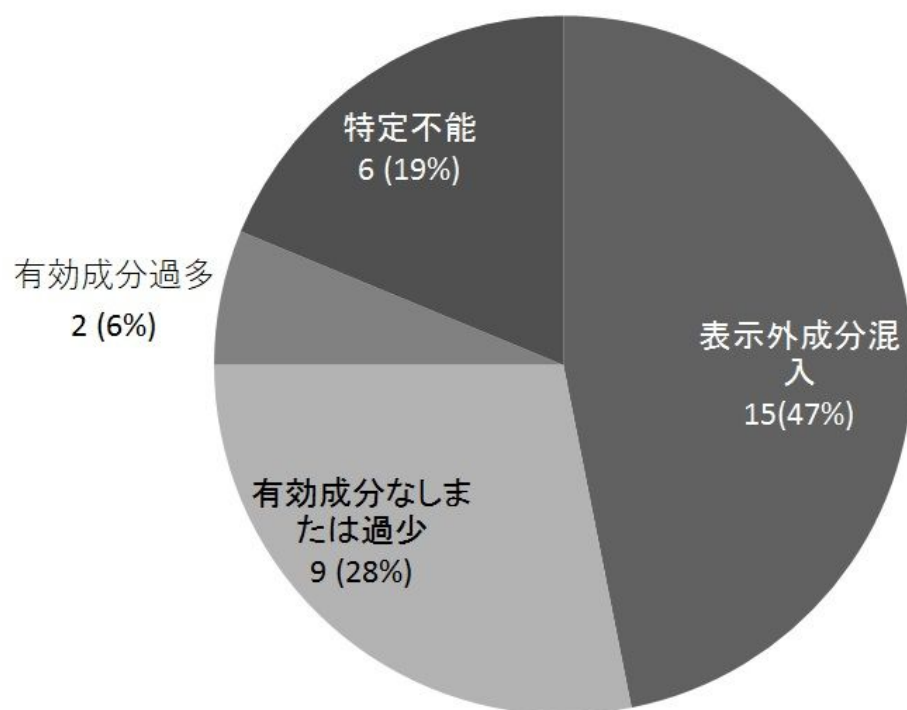
表 2. 模造薬による健康被害（まとめ）

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文	Form
1	2016	インド	眼内炎の集団発生（15件）	ベバシズマブの内容物は、微生物汚染が認められ、効果は認められなかった	Stewart MW et al. Am J Ophthalmol. 2016;170:228-31.	
2	2016	米国	7人が重篤な症状	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. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65 (16): 420-3.	
3	2015	米国	子ども1人を含む8人が重篤な症状	アルブラゾラム錠に、フェンタニルとエチゾラムが含有されていた	Arens AM et al. JAMA Intern Med. 2016; 176 (10):1554-1555.	
4	2014	コンゴ	1029名が急性のジストニア症状、うち11名（5名は5歳未満）が死亡	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. Lancet Glob Health. 2017; 5(2): e137-e138.	
5	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.	
6	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.	
7	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.	
8	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.	
9	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	Alfadi et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.	
10	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人が神経低血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ダラフィル	Kao et al., N Engl J Med 360;7:734-6.	
11	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 Dec 15;53(5):1278-87.	
12	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(3-4):78-89.	
13	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.	
14	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.	
15	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. 2007 Jan;12(1):68-74.	
16	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アン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88.	Review
17	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.	
18	2002	アメリカ合衆国	1人の女性が死亡	表示規格の1/20のエポエチナルファ	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177-82.	
19	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ム/ピリメタミン	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.	
20	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.	
21	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. 2005 Jul;4(4):619-22.	
22	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
23	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.	
24	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):583-6.	
25	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.	
26	1990	ナイジェリア	109人の子供が死亡	プロピ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.	
27	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.	
28	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ル	N.Kuramoto et al., Diabetes Res Clin Pract. 2015 Apr;108(1):e8-e10.	
29	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ル	Barber et al., J R Soc Med. 2011 Mar;104(3):120-3	
30	不明	アメリカ合衆国	皮膚の発疹、組織の膨張	セロステム	[No authors listed] AIDS Patient Care STDS. 2001 Aug;15(8)	
31	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3 開発途上国と先進国で問題となった医薬品

発展途上国	・ 解熱鎮痛アセトアミノフェン、デキストロメトルフアン ・ 鎮咳薬：鎮咳シロップ ・ 性機能改善薬：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：ペバシズマブ ・ 抗けいれん薬：ジアゼパム
先進国	・ 解熱鎮痛：タイレノール[®]、ナルコ[®] ・ 性機能改善薬：タダラフィル、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[®]、セロスティム[®]

図6 医薬品様態別事例数



個人輸入オメプラゾール製剤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）
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（金沢大学医薬保健研究域薬学科）

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つであり、一部の国では一般用医薬品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。カンボジアでは品質不良品が流通していたことから、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を対象として、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。平成25年度において、製品の購入、サイト観察、製品の発送形態および外観観察、真正性調査を行ったが、今年度は引き続き真正性調査および品質試験を行い、オメプラゾール製剤の個人輸入について総括した。

【方法】真正性調査として、製品の真正性、製造販売業者の合法性および発送業者の合法性調査への協力を引き続き依頼した。また、品質試験として製品に記載された局方に準じた確認試験、含量試験、含量均一性試験および溶出試験を行った。

【結果】真正性調査については、平成27年3月31日現在、催促にも拘らず質問票への回答が無く、真正品であるか否かは確認されていない。品質試験の結果、含量試験では2サンプル（7.1%）、含量均一性試験では1サンプルが不適合となったが、極端に含量の少ないサンプル、含量にばらつきのあるサンプルはなかった。溶出試験においては溶出性に問題のある製品はなかった。

【考察】インターネットを介して日本に個人輸入したオメプラゾールは外観に問題があったが、薬局方に準拠した品質試験に概ね適合したことから、局方上は製剤学的品質に大きな問題は認められなかった。しかし、東南アジアで品質不良が指摘されたオメプラゾール製剤と同じ製造者の製品がインターネット上で販売されていることから、引き続き品質に注意が必要である。さらに、インターネットで購入した製品には、適正使用の指導もないにも関わらず、日本で医療保険を適用して購入するよりも高額であった。英米では違法サイトとされ取締られている処方せん薬を処方箋未確認で販売する日本語サイトが横行しており、オメプラゾールの個人輸入は、極力避けるべきと思われた。

A. 研究目的

インターネットを介した個人輸入を利用することにより、処方箋医薬品や本邦未承認の

医薬品であっても一般消費者が自己責任のもとで容易に入手できるが、インターネット上に流通する医薬品の中に模造品が混在していることも確認されている。¹⁾

オメプラゾールは、プロトンポンプインヒビターの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年においてカンボジアの薬局・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。²⁾ 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輸入製品であり、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ことから、医薬品の個人輸入により、品質不良のオメプラゾール製剤が日本にも流通する可能性が考えられる。

平成26年度の本研究では、個人輸入により入手したオメプラゾール製剤の真正性と品質を調査し、模造品や品質不良のオメプラゾール製剤が日本に流入している可能性を明らかにすることを目的とした。なお、購入、外観観察については平成25年度の報告事項も合わせて、インターネットでオメプラゾール製剤を個人輸入する保健衛生上の問題について全般的に考察することとした。(購入、サイト観察、製品の外観観察の方法、結果は考察に必要なのでH25年度報告から再掲した。)

B. 研究方法

B-1. 試買対象サイトの選択方法

サイト検索エンジンとして汎用されているGoogle Japanを用い、検索ワードを「オメプラゾール AND 個人輸入」として、ヒットした日本語サイト全てと、「omeprazole AND personal import」としてヒットした英語サイト全てを試買対象サイトとした。

B-2. 試買対象製品及び購入数

本研究では、オメプラゾール20mg製剤の

先発品および後発品を試買対象製品として、インターネット上の個人輸入代行サイトで取り扱われていた全てを購入した。製品の購入は2013年8月19日～9月12日の間に行った。

試買対象 1 製品あたりの購入錠数は、70錠以上でかつ最も少ない錠数とした。

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次の事項を観察し、記録した。

- 1) サイト名、URL
- 2) 「特定商取引に関する法律」の必要表示事項(名称または氏名、所在地、住所、電話番号、価格その他対価に関する事項及び製品の引渡しと返品)
- 3) 送料、輸入代行手数料
- 4) 未承認医薬品、または医療用医薬品についての名称、写真、用法・用量、効能・効果、副作用等の広告の有無³⁾⁴⁾
- 5) 医師や薬剤師への相談勧奨、相談先
- 6) 個人輸入に関する説明

実際に入手した製品に、購入対象サイト、サイト表示製品名、発注数で区別するサンプルコードをアルファベット及びアラビア数字を用いて付した。

B-4. 入手製品の外観観察事項

実際に入手した各々の製品及び送付された梱包について、品質試験に入る前に外観の観察を行い、粗悪品の発見を行った。観察にはFederation International Pharmaceutical (FIP) リストを用い、これの観察項目および以下の項目に従って行った。

- 1) 製品名、剤形、含量
- 2) 製造会社、製造国
- 3) 製造年月日、有効使用期限、ロット番号、

承認番号

- 4) 添付文書の有無および記載言語
- 5) 日本語説明書の有無
- 6) 発送業者、発送国、発送形態、
- 7) 税関申告表記

B-5. 出所起源調査

入手した製品が正規の製造販売業者によって製造販売されたものであるかを確認するため、製品に記載されていた製造販売業者に対し、質問票および入手製品の一部又は写真をEメールで送付し、回答を依頼した。質問票には、外観観察等の結果に基づき、製品名、有効成分名、製品の形状、使用期限、外箱の記載等の真正性や製造販売業者の所在国における製造販売業の許可の有無および製品の承認の有無等に関する質問を記載した。回答のない業者にはメールや電話で協力依頼をした。

B-6. 発送国と発送業者の合法性調査

製品の発送業者の所在国の薬事規制当局に対して、発送された製品の製造販売の承認、発送業者の許可の有無、インターネットを介した医薬品の輸出入に関する規制等を記載した質問票を送付し、回答を依頼した。回答のない国と業者にはメールや電話で協力依頼をした。

B-7. 製造国への合法性調査

製造販売業者の所在国の薬事規制当局に対して、製造販売業者の許可の有無、製品の承認の有無、医薬品等の輸出入に関する規制、インターネットを介した医薬品の販売に関する規制の有無についての質問表を送付し、回答を依頼した。回答のない国にはメールや電話で協力依頼をした。

B-8. 品質試験

B-8-1. 含量試験

高速液体クロマトグラフィー・フォトダイオードアレイ検出(HPLC-PDA)法を用いて有効成分を定量した。

カラム：4.6mm×150mm column(C18)

カラム温度：30℃

流速：0.5 mL/min

注入量：10 μL

検出器：photo diode array 検出器 (島津)

定量測定波長：302 nm

スペクトル測定範囲：200～400 nm

英国薬局方(BP)2009⁵⁾のDissolutionの頁に基づき測定した。判定基準として、10錠における有効成分の平均含量率が米国薬局方(USP)34版⁶⁾の規定の範囲である90.0-110.0%に当てはまらないものを品質不良であるとした。また、含量率が75.0%より小さく、125.0%より大きい錠剤が1錠でもある場合も品質不良とした。

B-8-2. 含量均一性試験

測定条件は含量試験と同様、BP2009⁵⁾のDissolutionの頁に従った。10錠の有効成分含有率を測定し判定値(Acceptance Value, AV 値)を計算するとき、この値が15.0%を超えないとき適合とし(1st stage)、超えるときはさらに20錠を追加試験し(2nd stage)、計30錠からAV値を算出した。判定値が15.0%を超えず、かつ個々の製剤の含量がM±25.0%を超えないときは適合とした。

○判定値 $AV = |M - X| + ks$

X: 有効成分含有率の平均

M: $98.5 \leq X \leq 101.5$ のとき、 $M = X$

$X < 98.5$ のとき、 $M = 98.5\%$

$X > 101.5$ のとき、 $M = 101.5\%$

K: n=10 のとき 2.4、n=30 のとき 2.0

S: 標準偏差

B-8-3. 溶出試験

溶出試験は、インド薬局方（IP）2014⁷⁾など原則製品の外部包装に記載された薬局方に従った。また、購入したカプセル数の制約がある上に、USP34 版⁶⁾や IP2014⁷⁾は酸性条件で 6unit、中性条件で 6unit の計 12unit が必要なのに、BP2009⁵⁾は 1 サンプルにつき 6unit について、酸性条件での溶出試験を行ったのち、中性条件での溶出を行うため、USP34⁶⁾版や IP2014⁷⁾の半数(計 6unit)で試験を行えることから、薬局方の記載のない製品は、BP2009⁵⁾に準じて実施した。不適合の場合は、さらに 6unit(2nd stage)または 12unit(final stage)追加して試験を行い判定した。

1st stage

6unit すべての溶出率が Q+5%以上であれば適合。

2nd stage

さらに 6unit 追加試験を行い、12unit の平均溶出率が Q%以上かつ個々の溶出率が Q-15%未満のものがなければ適合。

3rd stage

さらに 12unit の追加試験を行い、24unit の平均溶出率が Q%以上かつ個々の溶出率が Q-25%未満のものがなければ適合。

それぞれの局方が定める Q 値は BP2009⁵⁾:65%、USP34 版⁶⁾:70%、第十六改正日本薬局方(JP)⁸⁾:75%、インド薬局方(IP)2014⁷⁾:70%、中国薬局方(CP)2010⁹⁾:75%である。

C. 研究結果

C-1. 個人輸入代行サイト

購入対象サイトの選択方法により抽出された日本語サイト 13 サイトより、製品を購入した。この 13 サイトでは処方箋は要求されなかった。また、英語サイトは、18 サイト抽出されたが、16 サイトにおいて処方箋を要

求されたため、残りの 2 サイトより製品を購入した。

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 に示した。

事業者の会社住所、電話番号の記載が無いサイトは、どちらも同じ 2 サイト(13.3%)であった。事業者の名称または氏名が書かれていないサイトは、7 サイト(46.7%)であった。

製品を購入したサイトに記載されていた薬事法関連記載事項を表 2 に表す。薬事法および特定商取引法の規定をすべて満たしているサイトは 0 サイト(0%)であった。未承認薬・医療用医薬品の広告と疑われたサイトは 15 サイト(100%)であった。

C-2. 入手製品の概要と外観観察

入手製品の観察結果を表 3 に示した。

本研究では、全 15 サイトからオメプラゾール 20mg 製剤を合計 28 サンプル(17 社 17 製品)購入した。

1 サイトから日本製品を 6 サンプル購入した。そのうち、2 サンプルが先発品(日本製先発品)で、4 サンプルが後発品(日本製後発品)であった。外国製品は 20 サンプルが後発品(外国製後発品)、2 サンプルが一般用医薬品(外国製一般用医薬品)として売られていた。

個別包装シートを開けるとカプセルには穴が開いていないが中身の顆粒がカプセルの外に飛び出している製品が 1 サンプルあり、図 1 に示す。この製品には黒く汚れていたり、カプセルにひびやへこみがあった。黒ずんでいるカプセルの写真を図 2 に、ひびのあるカプセルの写真を図 3 に示す。他にも、へこみのあるカプセルがあるサンプルが 3 サンプルあり、これらはすべてインド製であった。へこみのあるカプセルの写真を図 4 に示す。

C-3. 購入価格

輸入代行業者に支払った金額および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。

外国製後発品および外国製一般用医薬品と日本における後発品の薬価の1錠あたりの価格を図5に示す。外国製後発品の1錠あたりの価格の中央値は110.85円で、最高値は233円、最低値は35.3円であった。製品を購入した平成25年9月末において1ドル99.8円であり、この値を用いて外国製一般用医薬品の1錠あたりの価格を算出すると50.40円であった。日本製先発品の1錠あたりの価格は467.5円であった。日本製後発品の1錠あたりの価格の中央値は225.4円で、最高値は247.9円、最低値は183.6円であった。日本でのオメプラゾール20mg錠の先発品の薬価は153円、後発品20mg錠の薬価は76.6円または60.3円であった。今回入手した製品の送料および手数料を込めた1錠あたりの価格を図5に示す。

日本製先発品は2サンプルすべてが日本の先発品の薬価に比べて高価であった。日本製後発品は、4サンプルすべてが日本の後発品の薬価よりも高価であった。外国製後発品において、日本の後発品の薬価の76.6円よりも高価なサンプルは、12サンプル(54.5%)あった。外国製一般用医薬品の価格は、日本の後発品の薬価よりも安価であった。

外国製品の最低値は35.3円であり、薬価が76.6円である日本の後発品を3割負担で購入したときの1錠あたりの薬価は約23円であった。今回入手したサンプルすべてにおいて日本で購入した方が安価であることがわかった。

今回いずれかの品質試験において不適合となったサンプルおよび適合となったサンプルの1錠あたりの平均価格を図6に示す。不適合となった2サンプルの1錠あたりの価格は

それぞれ126円、118.2円であり、適合となったサンプルの1錠あたりの価格の中央値は132.8円であり、ほぼ同等であった。

C-4. 製造業者に対する真正性調査

製造会社12社に対し、2014年4月に製品の真正性についての質問票を送付した。2014年5月に2度催促をしたが、2015年3月現在、製造会社からの回答は得られておらず、真正品であるか否かは確認されていない。

C-5. 発送国と発送業者の実態調査

発送業者の所在国である、台湾、香港、タイ、オランダ、シンガポール、中国の薬事規制当局に対して2014年4月に発送業者の販売業の許可についての質問票を送付した。

2014年5月に2度催促をしたが、2015年3月現在、どの国からも質問票への回答は得られていない。

C-6. 製造国への合法性調査

本研究で入手したオメプラゾールの製造販売業者の所在国であるタイ、台湾、中国およびイギリスの薬事規制当局に2014年4月に製造業者の許可についての質問表を送付した。2014年5月に2度催促をしたが、2015年3月現在、どの国からも質問票への回答は得られていない。

C-7. 品質試験

品質試験の結果（サマリー）を表4に示した。

外観観察において中身の顆粒が飛び出していた製品（ID,13-005-OME-INT-100-1）は、いずれの品質試験においても適合であった。

C-8-1. 含量の測定

含量試験におけるそれぞれの個別データを表 5-1 に示した。

入手したオメプラゾール 28 サンプルのうち、2 サンプルがそれぞれ含量約 86%、約 88% であり、含量試験において品質不良となった。2 サンプルのうち、1 サンプルはタイから発送されたものであり、もう 1 サンプルは台湾から発送されたものであった。

C-8-2. 含量均一性の測定

含量均一性試験におけるそれぞれの個別データを表 5-1 に示した。含量均一性試験における 1st stage において問題のあったサンプルは 2nd stage を行い、その結果を表 5-2 に示した。

入手したオメプラゾール 28 サンプルのうち、2 サンプルが 1st stage において不適合となり、2nd stage において 1 サンプルが不適合となった。1st stage において不適合となったもう 1 サンプルは錠数不足のため 2nd stage を行うことはできなかった。

C-8-3. 溶出試験の測定

溶出試験における 1st stage の個別データを表 6-1 に示した。1st stage において問題のあったサンプルは 2nd stage を行い、その結果を表 6-2 に示した。

全 28 サンプルのうち 5 サンプルは錠数不足のため、1 サンプルにつき 3unit で試験を行った。

入手したオメプラゾール 28 サンプルのうち、1 サンプルが 1st stage において不適合となったが、2nd stage において適合となった。

D. 考 察

D-1. 個人輸入代行サイト

今回のサイト観察において、薬事法および

特定商取引法の記載事項をすべて記載しているサイトはなく、すべてのサイトにおいて未承認薬・医療用医薬品の広告をしている可能性があることがわかった。よってインターネット上のほとんどの個人輸入代行サイトは法に抵触する可能性があり、今後改善する必要があると考えられる。WHO によると、会社住所の記載がないインターネットを介して購入した医薬品の 50%以上が模造品とされている¹⁰⁾が、今回品質試験において不適合となったサンプルを購入したサイトは会社住所の記載がされていた。よって会社住所の記載があるサイトからも品質不良の医薬品が発送される可能性が示唆された。

D-2. 個人輸入した製品と流通

今回入手した製品ではカプセルには穴など開いていないが中の顆粒がカプセルの外にあるサンプルや、カプセルが黒ずんでいるサンプル、カプセルにへこみのあるサンプルがあった。これらのサンプルは品質試験には適合したものの、外観に問題があると言える。

今回入手したサンプルの中には日本製品が 6 サンプルあった。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病院や薬局に配送され、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。今回入手した日本製品と日本の正規品を比較したところ、外観に違いは認められなかった。しかし製造会社からの真正性調査の回答は未だ得られていないため、真正品だとは判断できない。

オメプラゾール製剤は日本において処方箋医薬品であるが、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。英語サイトではほとんどのサイトで処方箋が要求された。処方箋が要求されなかった英語

サイトでは、一般用医薬品として売られていた。このことから英語サイトよりも日本語サイトの方が医療用医薬品を手に入れやすく、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考えられる。個人輸入した医薬品で健康被害が生じてても副作用被害救済制度の対象にはならないことも重要である。

また、英国や米国では処方せんを要求せずに処方せん薬を販売するサイトを違法サイトとして取締っている。英米から締め出された違法サイトが、処方せんを要求しない個人輸入代行者が横行する日本をターゲットにすることも警戒しなければならない。

日本で医薬品を購入した場合に保険適用されることを考慮するとすべてのサンプルが日本で購入した場合よりも高価であったことから個人輸入により医薬品を購入することは必ずしも安価ではないことが示唆された。

今回品質試験において不適合となったサンプルは2サンプルあり、これらの1錠あたりの価格と品質試験において適合となったサンプルの1錠あたりの平均価格はほぼ同等であったことから、価格からは品質良し悪しを判断することができないと考えられる。

D-3. 品質試験

含量試験および含量均一性試験において表9のNo.7およびNo.26の2サンプルが含量および均一性に問題がある可能性が示唆された。溶出試験においては1サンプルが1st stageにおいて不適合となったが、2nd stageにおいて適合となった。錠数不足により判定不可のサンプルはあるものの、極端に含量の少ないサンプル、含量にばらつきのあるサンプル、溶出性に問題のあるサンプルはなかったため、品質は概ね良好であると考えられる。

今回2010年においてカンボジアで入手し

たオメプラゾール製剤と同じ製造会社の製品を入手したが、品質は概ね良好であることがわかった。このことから、日本向けには品質の良いオメプラゾール製剤が発送され、発展途上局には品質不良のオメプラゾールが発送されている可能性が考えられる。

E. 結 論

2010年にカンボジアで入手したオメプラゾール製剤の約50%が品質試験で不適合となった。個人輸入により日本に流入しているオメプラゾールは外観には問題はあるものの品質には大きな問題は認められなかった。しかしカンボジアで流通している品質不良が指摘されたオメプラゾール製剤と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ることから、日本にも品質不良品がネット経由で輸入される恐れもある。また、インターネットの個人輸入では国内で保険適用されて購入するより高価だが、専門家の指導もなく、副作用被害救済制度の対象にもならない。さらに、英米で違法サイトとして取締り対象となっているような処方箋を要求しないサイトからの処方箋薬の購入は違法サイトを助長する恐れもあり、極力避けるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 謝辞

オメプラゾールカプセル標準品をご提供頂いたアストラゼネカ株式会社の皆様に感謝の意を表します。

I. 引用文献

- 1) 平成 21 年度厚生労働科研究費補助金 医薬品医薬機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業「医薬品等の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究
- 2) 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.
- 3) 薬事法第 68 条
- 4) 昭和 55 10.9 薬発 1339 号 適正広告基準
- 5) British Pharmacopeia Commission, British Pharmacopoeia 2009 Volume III, 2828 – 2829, 2009
- 6) The United States Pharmacopeial Convention, United States Pharmacopeia 34 Volume, 3717-3720, Rockville: the USPC Board of Trustees, 2011
- 7) Indian pharmacopeia 2014 Volume III, 2372-2374
- 8) 第十六改正日本薬局方
- 9) Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2010 <http://www.jah.ne.jp/~kako/>
- 10) WHO | medicines: spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit (SFFC) medicines <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/>

表 1. 特定商取引法による通信販売の必要表示事項と記載状況

通販における必要表示事項	サイト数(%)
特定商取引法の言及	8(53.3)
名称又は氏名	8(53.3)
住所	13(86.7)
電話番号	13(86.7)
販売価格	15(100)
送料	15(100)
代金の支払時期	13(86.7)
製品の引渡時期	14(93.3)
代金の支払方法	15(100)
返品の特約に関する事項	13(86.7)
e メールアドレス	13(86.7)
個人輸入についての説明※	8(53.3)

※特定商取引法要求外

(N=15)

表 2. 個人輸入代行サイトの薬事法関連記載事項

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	9(60)
薬に関する相談先についての記載	3(20)
購入数量の制限に関する記載	2(13.3)
製品名	15(100)
写真	15(100)
製品の写真	13(86.7)
用法・用量	4(26.7)
効能・効果	7(46.7)
副作用	2(13.3)
未承認薬・医療用医薬品の広告	15(100)

(N=15)

表 3. 入手製品の観察結果

サンプルコード	製品名	製造会社	製造国	サイト所在国	発送国	容器包装	添付文書
1	13-001-NOC-BAN-84-1	Nocid	タイ	タイ	タイ	箱	タイ語
2	13-001-MIR-BER-14-5	MIRACID	タイ	タイ	タイ	箱	タイ語
3	13-002-OME-DRR-15-5	OMEZ	インド	香港	香港	シート	無
4	13-003-OME-TIR-90-1	Omcip	インド	タイ	タイ	シート	無
5	13-004-MIR-BER-14-5-1	MIRACID	タイ	タイ	タイ	箱	タイ語
6	13-004-MIR-BER-14-5-2	MIRACID	タイ	タイ	タイ	箱	タイ語
7	13-004-MIR-BER-14-5-3	MIRACID	タイ	タイ	タイ	箱	タイ語
8	13-004-LOZ-NEW-14-5	LOZOL	タイ	タイ	タイ	箱	タイ語
9	13-005-OME-CIP-100-1	Omcip	インド	アメリカ	インド	シート	無
10	13-005-OME-INT-100-1	Ometas	インド	アメリカ	インド	シート	無
11	13-006-OME-AST-30-3	オメプラゾール錠20	日本	シンガポール	シンガポール	シート	日本語
12	13-006-OME-TYK-30-3	オメプラゾール錠20mg「TYK」	日本	シンガポール	シンガポール	シート	日本語
13	13-006-OME-NIC-30-3	オメプラゾール錠20mg「日医工」	日本	シンガポール	シンガポール	箱	日本語
14	13-006-OVU-TEV-30-3	ovulanze	日本	シンガポール	シンガポール	シート	日本語
15	13-006-OME-TOW-30-3	オメプラゾール錠20mg「トロー」	日本	シンガポール	シンガポール	シート	日本語
16	13-006-OME-TAN-30-3	Omeprazon	日本	シンガポール	シンガポール	シート	日本語
17	13-007-OME-CIP-15-6	Omcip	インド	アメリカ	インド	シート	無
18	13-008-OME-GPO-30-3	Omeprazole GPO	タイ	タイ	タイ	箱	タイ語
19	13-009-MIR-BER-70-1-1	MIRACID	タイ	アメリカ	タイ	箱	タイ語
20	13-009-MIR-BER-70-1-2	MIRACID	タイ	アメリカ	タイ	箱	タイ語
21	13-010-OME-YOU-14-5	オメプラゾール腸溶カプセル	D 中国	中国	中国	ボトル	中国語
22	13-011-NOC-BAN-84-1	NOCID	タイ	タイ	タイ	箱	タイ語
23	13-011-MIR-BER-14-5	MIRACID	タイ	タイ	タイ	箱	タイ語
24	13-012-MIR-BER-70-1	MIRACID	タイ	タイ	タイ	箱	タイ語
25	13-013-OME-YUN-90-1	Omelon	台湾	台湾	台湾	箱	中国語
26	13-013-OME-STA-90-1	Omezol	台湾	台湾	台湾	ボトル	無
27	13-014-OME-MYL-112-1	omeprazole	イギリス	カナダ	オランダ	箱	英語
28	13-015-OME-MYL-84-1	omeprazole	イギリス	カナダ	オランダ	箱	英語

表 4.品質試験の結果（サマリー）

ID	Serial No .	含量試験	含量均一性試験	溶出試験	Any fail
1	13-001-NOC-BAN-84-1	pass	pass	pass	pass
2	13-001-MIR-BER-14-5	pass	pass	pass	pass
3	13-002-OME-DRR-15-5	pass	pass	pass	pass
4	13-003-OME-TIR-90-1	pass	pass	pass	pass
5	13-004-MIR-BER-14-5-1	pass	判定不可	判定不可	pass
6	13-004-MIR-BER-14-5-2	pass	pass	判定不可	pass
7	13-004-MIR-BER-14-5-3	pass	pass	判定不可	pass
8	13-004-LOZ-NEW-14-5	pass	pass	pass	pass
9	13-005-OME-TIR-100-1	fail	判定不可	pass	fail
10	13-005-OME-PRO-100-1	pass	pass	pass	pass
11	13-006-OME-AST-30-3	pass	pass	pass	pass
12	13-006-OME-TYK-30-3	pass	pass	pass	pass
13	13-006-OME-NIC-30-3	pass	pass	pass	pass
14	13-006-OVU-TEV-30-3	pass	pass	pass	pass
15	13-006-OME-TOW-30-3	pass	pass	pass	pass
16	13-006-OME-TAN-30-3	pass	pass	pass	pass
17	13-007-OME-TIR-15-6	pass	pass	pass	pass
18	13-008-OME-GPO-30-3	pass	pass	pass	pass
19	13-009-MIR-BER-70-1-1	pass	pass	判定不可	pass
20	13-009-MIR-BER-70-1-2	pass	pass	判定不可	pass
21	13-010-OME-YOU-14-5	pass	pass	pass	pass
22	13-011-NOC-BAN-84-1	pass	pass	pass	pass
23	13-011-MIR-BER-14-5	pass	pass	pass	pass
24	13-012-MIR-BER-70-1	pass	pass	pass	pass
25	13-013-OME-YUN-90-1	pass	pass	pass	pass
26	13-013-OME-STA-90-1	fail	fail	pass	fail
27	13-014-OME-JEN-112-1	pass	pass	pass	pass
28	13-015-OME-JEN-84-1	pass	pass	pass	pass

表 5-1. 含量試験および含量均一性試験の 1st stage の結果

ID	Serial No .	% 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 7	% of Quantity Tablet 8	% of Quantity Tablet 9	% of Quantity Tablet 10	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	AV (Acceptance Value)	Judge
1	13-001-NOC-BAN-84-1	93.7	90.0	91.9	94.4	90.3	91.8	94.0	97.5	91.7	95.3	93.1	2.3	2.5	10.9	pass
2	13-001-MIR-BER-14-5	91.8	93.6	92.8	94.1	92.0	83.2	91.9	95.3	88.8	93.5	91.7	3.5	3.8	10.3	pass
3	13-002-OME-DRR-15-5	90.7	95.2	95.6	94.3	96.8	96.1	91.3	96.3	94.7	93.1	94.4	2.1	2.2	9.1	pass
4	13-003-OME-CIP-90-1	95.8	93.3	94.1	92.4	94.8	93.9	85.6	94.4	90.0	91.8	92.6	3.0	3.2	7.2	pass
5	13-004-MIR-BER-14-5-1	88.8	91.3	92.2								90.8	1.8	1.9	12.0	判定不可
6	13-004-MIR-BER-14-5-2	92.5	96.0	89.8	89.3	92.5	88.9	96.0	91.0	96.1	92.5	92.5	2.8	3.0	12.7	pass
7	13-004-MIR-BER-14-5-3	89.4	86.2	86.5	86.0	81.4	83.6	87.9	82.2	88.5	90.8	86.3	3.1	3.6	19.7	fail
8	13-004-LOZ-NEW-14-5	97.2	90.5	97.0	100.7	91.0	89.9	97.7	93.1	89.3	89.8	93.6	4.1	4.4	14.7	pass
9	13-005-OME-INT-100-1	90.5	87.9	95.2	94.6	93.9	99.8	93.2	92.3	93.5	97.7	93.9	3.4	3.6	12.8	pass
10	13-005-OME-CIP-100-1	96.8	102.2	98.6	102.7	108.9	113.8	103.6	96.3	91.4	102.1	101.6	6.4	6.3	6.7	pass
11	13-006-OME-AST-30-3	95.1	93.3	91.8	92.6	90.7	91.7	90.8	90.2	91.9	91.3	91.9	1.4	1.6	10.0	pass
12	13-006-OME-TYK-30-3	94.0	95.2	93.6	92.7	90.6	95.6	93.7	94.4	93.9	91.2	93.5	1.6	1.7	8.8	pass
13	13-006-OME-NIC-30-3	99.5	99.0	98.3	96.4	98.0	97.7	97.5	99.4	97.3	98.2	98.1	1.0	1.0	2.4	pass
14	13-006-OVU-TEV-30-3	97.4	97.1	96.5	93.4	97.7	97.1	95.3	91.0	90.8	95.6	95.2	2.6	2.7	9.5	pass
15	13-006-OME-TOW-30-3	90.5	90.1	91.0	92.7	91.1	95.0	92.0	92.4	92.4	90.9	91.8	1.4	1.6	10.1	pass
16	13-006-OME-TAN-30-3	93.0	90.2	98.5	92.1	92.7	95.0	103.4	98.1	103.3	102.1	96.8	4.9	5.1	9.3	pass
17	13-007-OME-CIP-15-6	96.0	94.5	96.7	92.0	94.7	98.1	93.0	92.7	90.1	97.5	94.5	2.6	2.7	10.0	pass
18	13-008-OME-GPO-30-3	90.2	91.0	91.2	88.6	90.0	87.1	92.8	90.7	89.1	91.3	90.2	1.6	1.8	12.1	pass
19	13-009-MIR-BER-70-1-1	92.7	97.0	91.3	94.4	94.0	96.9	94.2	96.6	91.8	95.9	94.5	2.1	2.2	9.0	pass
20	13-009-MIR-BER-70-1-2	93.1	91.4	96.3	91.7	88.9	95.8	92.0	95.8	96.5	92.6	93.4	2.6	2.7	11.3	pass
21	13-010-OME-YOU-14-5	89.5	90.8	91.8	91.5	91.1	86.4	86.2	90.6	90.8	92.0	90.1	2.1	2.3	13.4	pass
22	13-011-NOC-BAN-84-1	100.7	99.2	99.0	97.4	97.1	101.3	103.0	101.0	101.9	100.1	100.1	1.9	1.9	4.6	pass
23	13-011-MIR-BER-14-5	92.8	91.5	89.6	88.9	94.6	95.9	94.4	98.2	91.9	92.6	93.0	2.8	3.0	12.2	pass
24	13-012-MIR-BER-70-1	100.7	99.2	99.0	97.4	97.1	101.3	103.0	101.0	101.9	100.1	100.1	1.9	1.9	4.6	pass
25	13-013-OME-YUN-90-1	94.6	96.7	92.6	93.8	95.6	95.1	92.5	92.9	95.9	90.5	94.0	1.9	2.0	9.1	pass
26	13-013-OME-STA-90-1	90.6	86.7	87.3	91.1	88.5	84.9	92.0	88.4	80.8	85.0	87.5	3.4	3.9	19.2	fail
27	13-014-OME-MYL-112-1	89.4	93.0	90.6	91.4	90.9	94.1	99.7	95.1	94.3	94.7	93.3	3.0	3.2	12.8	pass
28	13-015-OME-MYL-84-1	96.1	100.4	91.0	102.5	96.9	100.5	97.4	92.1	102.9	99.1	97.9	4.0	4.1	10.2	pass

※含量試験:10錠の平均が 90-110%で品質良好

含量均一性試験: AV 値が 15 以下で品質良好

表 5-2.含量均一性試験の 2nd stage の結果

ID	Serial No .	% of Quantity Tablet 11	% of Quantity Tablet 12	% of Quantity Tablet 13	% of Quantity Tablet 14	% of Quantity Tablet 15	% of Quantity Tablet 16	% of Quantity Tablet 17	% of Quantity Tablet 18	% of Quantity Tablet 19	% of Quantity Tablet 20	% of Quantity Tablet 21	% of Quantity Tablet 22	% of Quantity Tablet 23	% of Quantity Tablet 24	% of Quantity Tablet 25	% of Quantity Tablet 26	% of Quantity Tablet 27	% of Quantity Tablet 28	% of Quantity Tablet 29	% of Quantity Tablet 30	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	AV (Accepta nce Value)	Judge
26	13-013-OME-STA-90-1	85.0	87.9	87.1	83.9	85.1	85.3	91.0	83.0	88.3	88.0	84.6	83.9	84.1	83.1	85.8	86.7	90.4	81.2	87.0	86.5	86.4	2.9	3.3	17.7	fail

表 6-1.溶出試験の 1st stage の結果

ID	Serial No .	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	% of Quantity Tablet 4	% of Quantity Tablet 5	% of Quantity Tablet 6	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	Judge	局方
1	13-001-NOC-BAN-84-1	84.6	87.9	92.0	82.8	89.3	83.6	86.7	3.6	4.2	pass	BP
2	13-001-MIR-BER-14-5	87.7	85.5	88.4	85.6	86.7	89.5	87.2	1.6	1.8	pass	BP
3	13-002-OME-DRR-15-5	84.8	87.1	88.2	95.1	88.9	88.2	88.7	3.4	3.9	pass	IP
4	13-003-OME-CIP-90-1	75.4	87.9	88.2	81.6	83.3	85.8	83.7	4.8	5.7	pass	IP
5	13-004-MIR-BER-14-5-1	89.6	91.7	87.5				89.6	2.1	2.3	判定不可	BP
6	13-004-MIR-BER-14-5-2	89.4	88.9	87.1				88.5	1.2	1.4	判定不可	BP
7	13-004-MIR-BER-14-5-3	91.7	91.7	96.9				93.4	3.0	3.2	判定不可	BP
8	13-004-LOZ-NEW-14-5	87.3	101.7	87.6	87.2	97.9	95.0	92.8	6.3	6.8	pass	BP
9	13-005-OME-INT-100-1	80.8	90.5	82.2	84.2	76.3	84.2	83.0	4.7	5.6	pass	IP
10	13-005-OME-CIP-100-1	75.4	83.8	76.9	103.0	75.3	75.6	81.7	10.9	13.4	pass	IP
11	13-006-OME-AST-30-3	86.3	89.7	92.4	94.6	89.6	90.0	90.4	2.8	3.1	pass	JP
12	13-006-OME-TYK-30-3	89.5	99.7	95.0	94.1	89.1	107.6	95.8	7.0	7.3	pass	JP
13	13-006-OME-NIC-30-3	95.2	94.5	97.3	100.7	98.8	94.4	96.8	2.6	2.7	pass	JP
14	13-006-OVU-TEV-30-3	101.7	99.4	103.2	103.2	105.1	105.0	102.9	2.2	2.1	pass	JP
15	13-006-OME-TOW-30-3	85.8	86.9	86.1	87.8	86.0	90.9	87.3	1.9	2.2	pass	JP
16	13-006-OME-TAN-30-3	101.6	103.6	101.0	102.0	103.8	102.5	102.4	1.1	1.1	pass	JP
17	13-007-OME-CIP-15-6	95.3	95.5	98.8	97.2	99.7	98.2	97.5	1.8	1.8	pass	IP
18	13-008-OME-GPO-30-3	100.1	96.6	98.3	94.0	98.5	97.5	97.5	2.1	2.1	pass	BP
19	13-009-MIR-BER-70-1-1	89.8	87.5	90.3				89.2	1.5	1.7	判定不可	BP
20	13-009-MIR-BER-70-1-2	91.4	87.0	88.1				88.8	2.3	2.6	判定不可	BP
21	13-010-OME-YOU-14-5	89.7	92.7	71.4	91.5	78.4	94.5	86.4	9.3	10.8	2nd	CP
22	13-011-NOC-BAN-84-1	110.2	99.6	106.0	100.0	96.9	97.3	101.7	5.3	5.2	pass	BP
23	13-011-MIR-BER-14-5	90.2	95.6	95.1	91.0	91.5	95.5	93.2	2.5	2.7	pass	BP
24	13-012-MIR-BER-70-1	94.2	96.4	90.9	95.0	91.7	91.7	93.3	2.2	2.4	pass	BP
25	13-013-OME-YUN-90-1	88.2	91.7	89.4	91.6	93.4	94.5	91.5	2.4	2.6	pass	BP
26	13-013-OME-STA-90-1	83.5	75.8	75.9	72.8	78.1	83.1	78.2	4.3	5.5	pass	BP
27	13-014-OME-MYL-112-1	96.2	87.5	90.4	92.2	92.3	91.4	91.7	2.8	3.1	pass	BP
28	13-015-OME-MYL-84-1	92.2	91.3	90.0	90.5	91.0	90.0	90.8	0.9	0.9	pass	BP

それぞれの局方が定める Q 値は BP2009⁵⁾:65%、USP34 版⁶⁾:70%、第十六改正日本薬局方 (JP)⁸⁾:75%、インド薬局方(IP)2014⁷⁾:70%、中国薬局方(CP)2010⁹⁾:75%

表 6-2.溶出試験 2nd stage の結果

ID	Serial No .	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	% of Quantity Tablet 4	% of Quantity Tablet 5	% of Quantity Tablet 6	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	Judge
21	13-010-OME-YOU-14-5	79.6	91.6	74.9	93.2	92.8	88.3	86.6	8.1	9.4	pass

図 1.カプセルに穴などはないのに中の顆粒がカプセルの外にあったサンプル



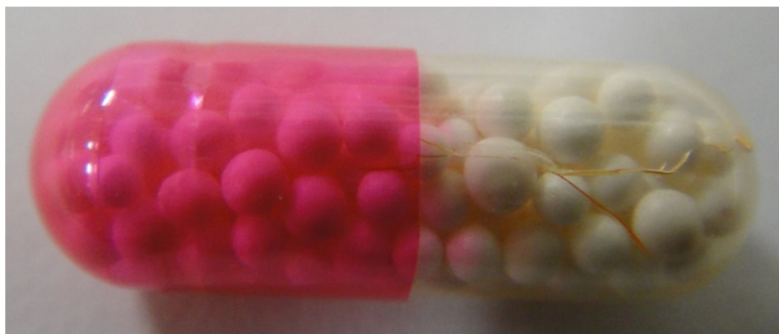
サンプルコード：13-005-OME-INT-100-1

図 2.カプセルが黒ずんでいるサンプル



サンプルコード：13-005-OME-INT-100-1

図 3.カプセルにひびのあるサンプル

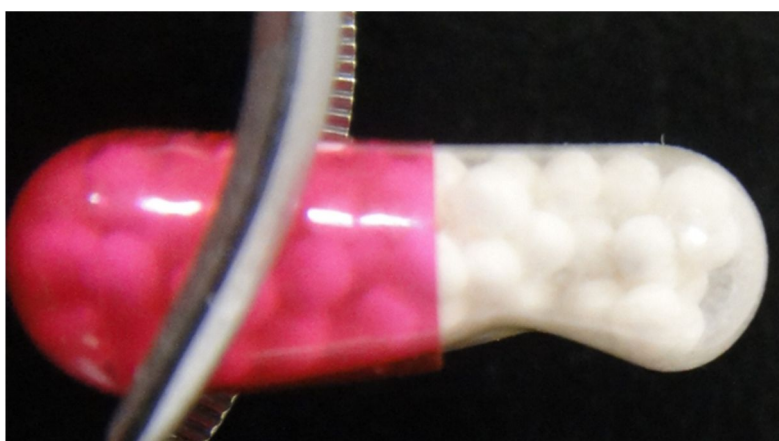


サンプルコード：13-005-OME-INT-100-1

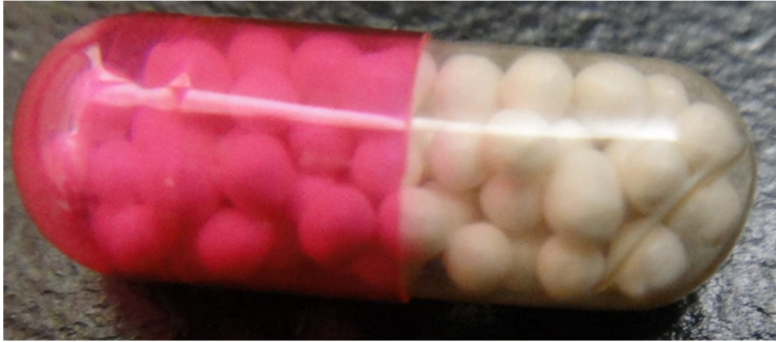
図 4.カプセルにへこみのあるサンプル



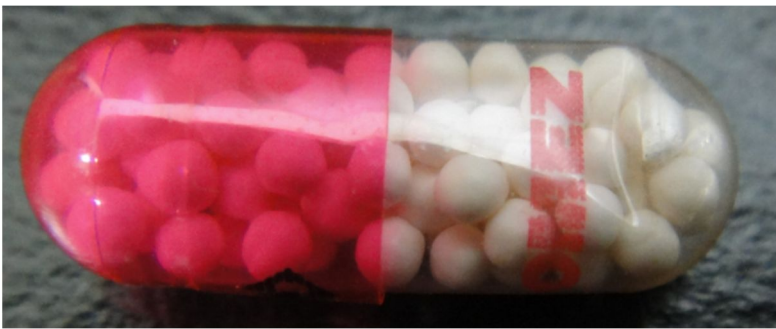
サンプルコード：13-005-OME-INT-100-1



サンプルコード：13-007-OME-INT-15-6



サンプルコード：13-003-OME-INT-90-1



サンプルコード：13-002-OME-DRR-15-5

図 5.入手した製品の 1 錠あたりの販売価格(送料、手数料込)

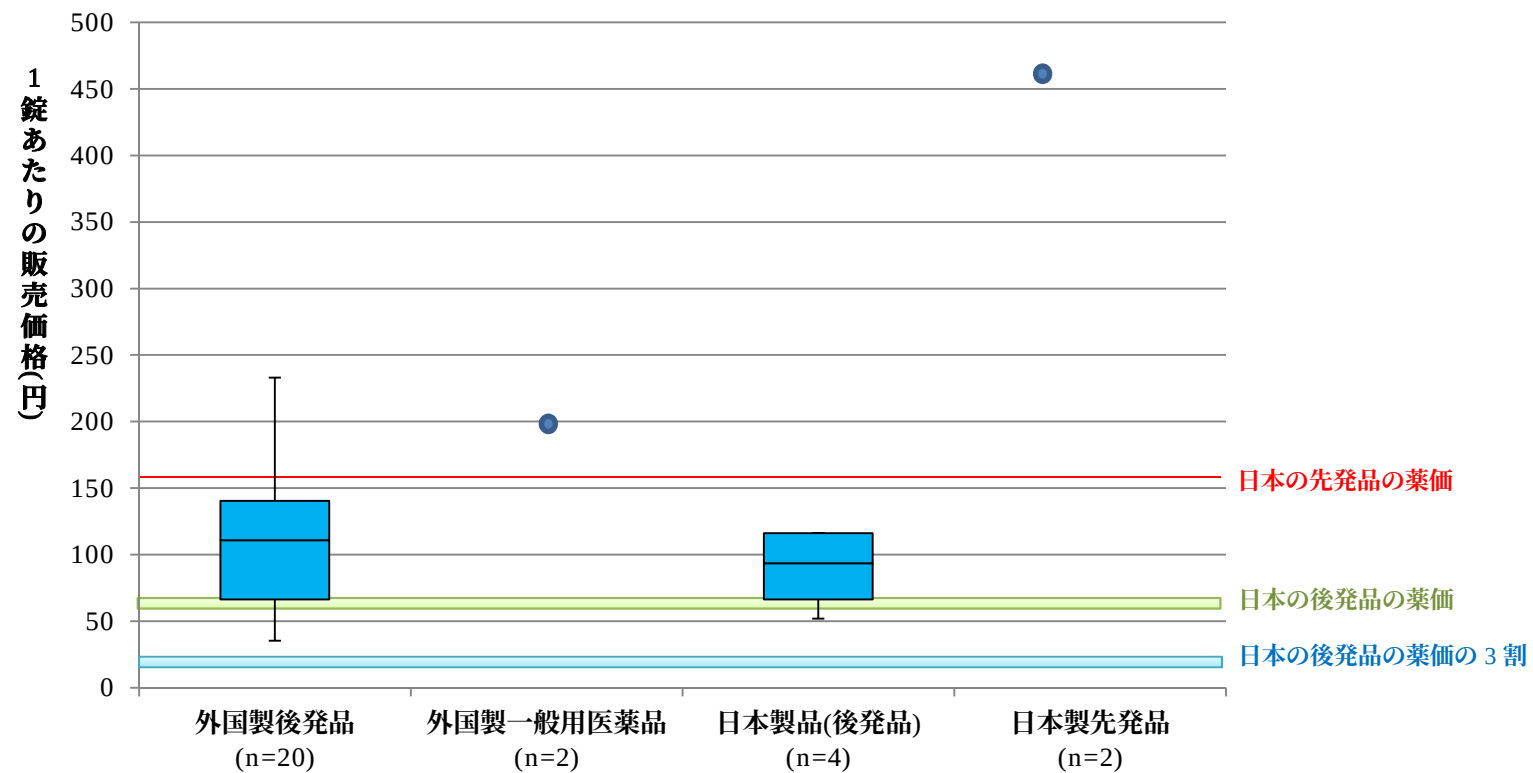
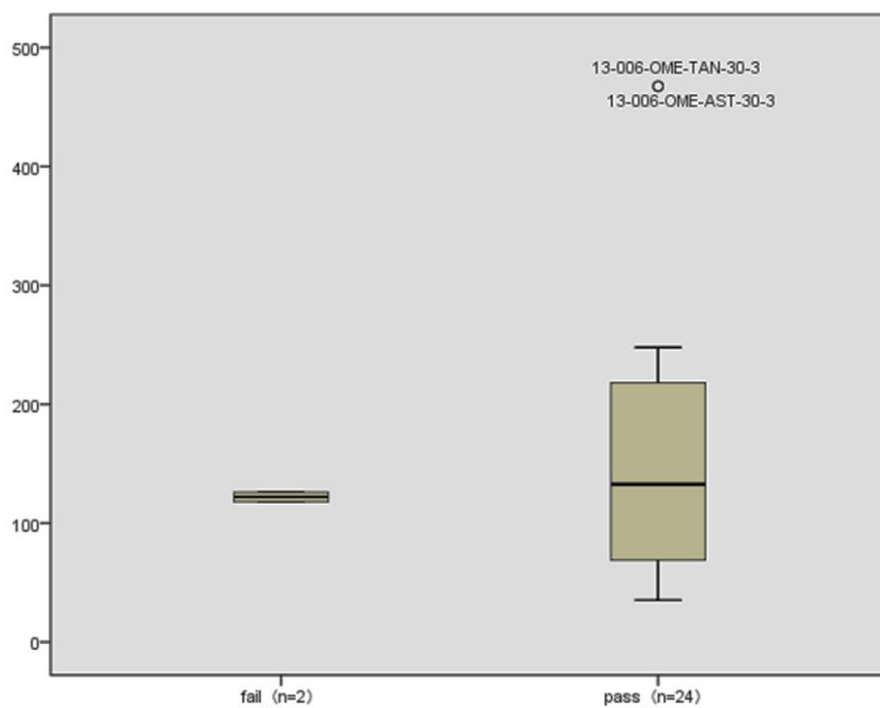


図 6.品質試験において適合となったサンプルおよび不適合となった
サンプルの 1 錠あたりの価格



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)
	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】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】我々が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（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R製オメプラゾール製剤 OMEZ とCが販売するオメプラゾール製剤 Omecip（製造者：T, 販売者：C）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R製オメプラゾール製剤 OMEZ とC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 C 製のサンプルの写真を Figure 1-1 と Figure 1-2 に、R 製のサンプルの写真を Figure 2-1 と Figure 2-2 に示す。R 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 R 製では 18 サンプル中 9 サンプル（50%）、C 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 R 製では 4 サンプル中 0 サンプル（0%）、C 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 C 製のサンプルの溶出試験の詳細結果を

Table 2-1 に、R 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、C 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%）、R 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、C 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。

R 製と C 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を比較した（Figure 4）。同じ製造会社でも、個人輸入品は通常の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 C 製の個人輸入品のサンプルの HPLC のピークを Figure 6-1 に、カンボジア流通サンプルの HPLC のピークを Figure 6-2 に、ミャンマー流通サンプルの HPLC のピークを Figure 6-3 に示す。R 製ミャンマー流通適合サンプルの HPLC のピークを Figure 7-1 に、R 製ミャンマー流通不適合サンプルの HPLC のピークを Figure 7-2 に、R 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、R 製および C 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、R 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。C 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。

R 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。C 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つ

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、C 製、R 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、R 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。

C 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、R 製および C 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、R 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 (C の住所を Table 4、R 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 2014.
in 2010. BMC Pharmacol Toxicol 15: 13,

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	R	pass	pass	pass
Myanmar	PA-005	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	A-001	OMEZ	R	pass	pass	pass
Myanmar	A-015	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	A-039	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	A-050	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	A-061	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	A-065	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	A-101	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	A-106	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	A-107	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	A-114	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	PB-003	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	B-006	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	B-008	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	B-013	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	B-036	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	B-054	OMEZ	R	pass	pass	fail
Myanmar	B-106	OMEZ	R	pass	pass	fail
Cambodia	A-071	OMEZ	R	pass	pass	pass
Cambodia	B-056	OMEZ	R	fail	fail	pass
Cambodia	B-122	OMEZ	R	fail	fail	pass
Cambodia	B-125	OMEZ	R	fail	fail	pass
個人輸入	13-003-OME-CIP-90-1	Omecip	製造 Tirupati Medicare /販売 C	pass	pass	pass
個人輸入	13-005-OME-CIP-100-1	Omecip	製造 Tirupati Medicare /販売 C	pass	pass	pass
個人輸入	13-007-OME-CIP-15-6	Omecip	製造 Tirupati Medicare /販売 C	pass	pass	pass
Myanmar	A-034	LOMAC-20	C	pass	pass	fail
Myanmar	A-038	LOMAC-20	C	pass	pass	fail
Myanmar	B-007	LOMAC-20	C	pass	pass	fail
Myanmar	B-110	LOMAC-20	C	fail	pass	fail
Cambodia	A-114	LOMAC-20	C	pass	fail	fail
Cambodia	B-007	LOMAC-20	C	fail	pass	fail
Cambodia	B-008	LOMAC-20	C	pass	pass	fail
Cambodia	B-067	LOMAC-20	C	pass	pass	fail
Cambodia	PA-002	LOMAC-20	C	pass	fail	fail

Table 2-1. 比較する C 製のサンプルの溶出試験結果

		acid stage											buffer stage									
	Serial No .	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	% of Quantity Tablet 4	% of Quantity Tablet 5	% of Quantity Tablet 6	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	Acid 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	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	buffer stage Judge	judge
個人輸入	13-005-OME-CIP-100-1	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	pass	85.2	91.3	89.6	94.2	82.8	87.7	88.5	0.9	0.9	pass	pass
Cambodia	A-114	29.9	31.7	34.9	31.4	36.5	30.5	32.5	2.6	8.1	fail	20.6	21.8	23.6	21.7	25.2	21.2	22.3	1.7	7.7	fail	fail
Cambodia	B-007	30.6	31.3	29.0	32.6	31.6	27.6	30.5	1.8	6.1	fail	27.6	31.0	29.0	31.7	29.8	27.0	29.4	1.9	6.4	fail	fail
Cambodia	B-008	30.7	32.6	32.8	31.8	33.5	32.8	32.4	1.0	3.0	fail	28.9	30.5	31.9	30.9	31.5	31.5	30.8	1.1	3.5	fail	fail
Cambodia	B-067	31.3	31.1	31.3	27.5	31.6	34.1	31.2	2.1	6.8	fail	29.3	28.4	29.8	26.1	30.0	32.6	29.3	2.1	7.3	fail	fail
Cambodia	PA-002	40.5	36.2	40.3	38.8	35.3	34.3	37.6	2.7	7.1	fail	34.5	31.7	33.3	32.4	30.1	28.5	31.8	2.2	6.9	fail	fail
Myanmar	A-034	26.9	27.7	27.7	27.3	28.1	23.5	26.9	1.7	6.3	Fail	52.1	53.8	47.6	51.8	50.9	48.5	50.8	2.3	4.6	Fail	fail
Myanmar	A-038	12.5	11.6	12.6	13.0	14.1	15.1	13.1	1.2	9.5	Fail	85.4	84.1	83.3	81.7	85.2	83.6	83.9	1.3	1.6	pass	fail
Myanmar	B-007	39.9	38.1	42.5	40.3	39.5	42.3	40.4	1.7	4.2	Fail	49.5	49.7	63.4	55.7	50.7	50.7	53.3	5.5	10.2	Fail	fail
Myanmar	B-110	24.4	25.4	25.1	24.7	25.4	21.1	24.4	1.7	6.8	Fail	53.6	62.8	62.1	52.8	53.4	62.6	57.9	5.1	8.8	Fail	fail

Table 2-2. 比較する R 製のサンプルの溶出試験結果

		acid stage											buffer stage													
	Serial No .	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	% of Quantity Tablet 4	% of Quantity Tablet 5	% of Quantity Tablet 6	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	acid 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	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	buffer stage Judge	judge				
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	pass	71.7	74	87.5	74	82.3	77.3	77.8	1.2	1.5	pass	pass				
Cambodia	A-071	-	-	-	-	-	-	-	-	-	pass	90.5	94.0	93.7	88.4	92.5	93.6	92.1	2.2	2.4	pass	pass				
Cambodia	B-056	-	-	-	-	-	-	-	-	-	pass	92.0	89.7	86.2	89.3	92.4	90.3	90.0	2.2	2.5	pass	pass				
Cambodia	B-122	-	-	-	-	-	-	-	-	-	pass	86.2	90.1	89.7	93.6	87.9	95.9	90.6	3.6	4.0	pass	pass				
Cambodia	B-125	-	-	-	-	-	-	-	-	-	pass	94.2	92.2	92.4	90.5	93.7	93.3	92.7	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	Fail	60.1	65.2	61.7	60.1	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	Pass	73.8	79.3	71.4	72.4	71.1	70.8	73.1	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	Fail	56.6	70.7	55.2	54.5	48.1	74.7	60.0	10.4	17.3	Fail	fail				
Myanmar	A-039	9.5	8.5	14.7	14.6	13.1	14.5	12.5	2.8	22.1	Fail	73.9	77.7	62.1	75.0	60.7	60.8	68.4	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	Fail	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	Pass	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	Pass	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	Fail	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	Pass	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	Pass	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	Pass	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	Pass	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	Pass	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	Fail	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	Fail	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	Pass	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	Fail	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	Fail	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. C 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	Omezip	T, Near Fire Station, Nahan Road, Paonta Sahib, Dist.Simour, 173 025 (H.P.)	C LTD. Mumbai Central, Mumbai 400 008
Cambodia	LOMAC-20	C LTD. ¹⁾ INDIA	
Myanmar	LOMAC-20	C LTD. ¹⁾ Mumbai Central Mumbai 400 008	

1) 製造者か販売者か記載なし

Table 5. R 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	R LABORATORIES LTD Village Mauja Thana, Baddi-173 205 Dist.Solan,(HP).
Cambodia	OMEZ	R LABORATORIES LTD Survey No 42,45&46 Bachupally-500 072A.P.,INDIA
Myanmar	OMEZ	R LABORATORIES LTD Survey No 42,45&46 Bachupally-500 090,A.P.,INDIA

Figure 1-1. 比較する C 製のサンプルの写真（表）



Figure 1-2. 比較する C 製のサンプルの写真（裏）



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

Figure 2-1. 比較する R 製のサンプルの写真（表）



Figure 2-2. 比較する R 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

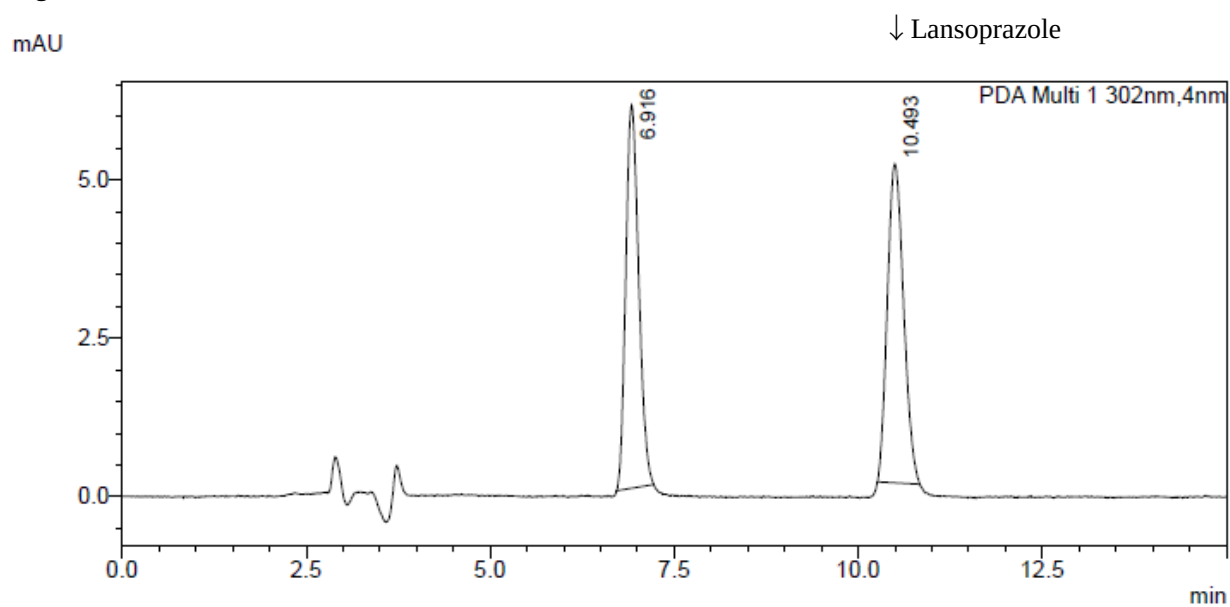


Figure 3-2. 1 min

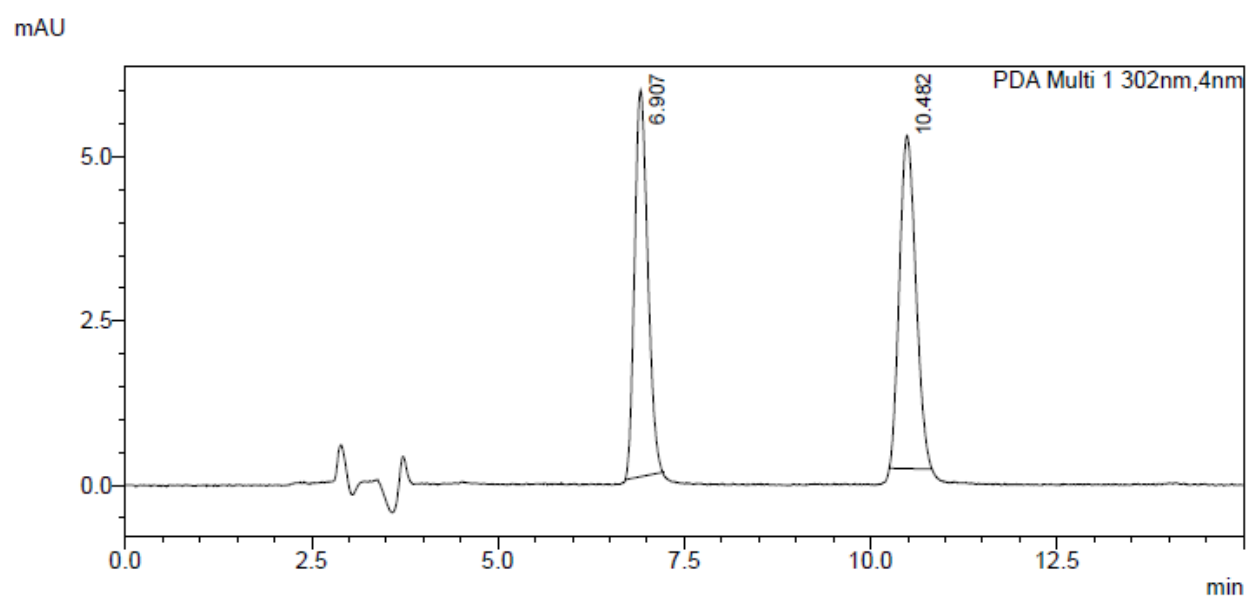


Figure 3-3. 3 min

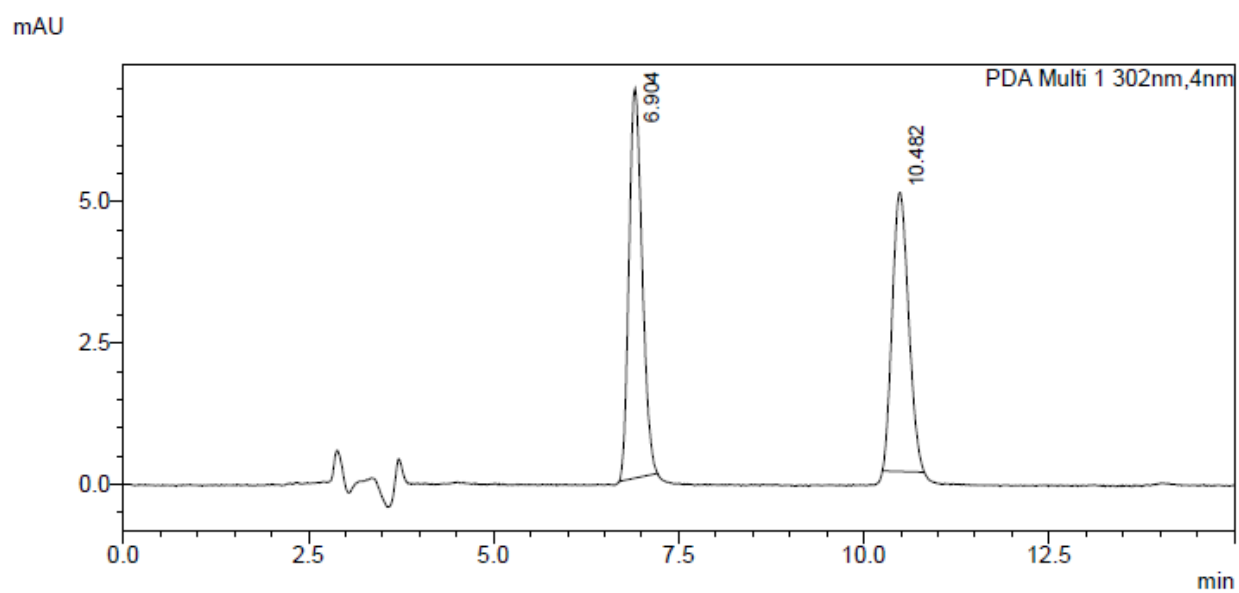


Figure 3-4. 5 min

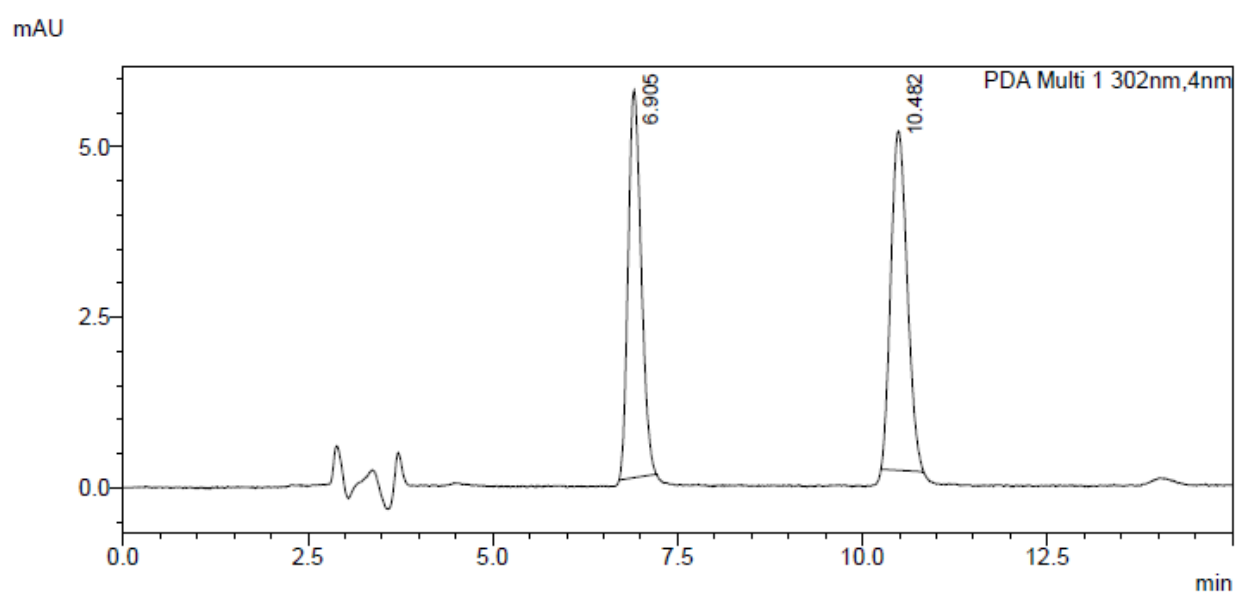


Figure 3-5. 10 min

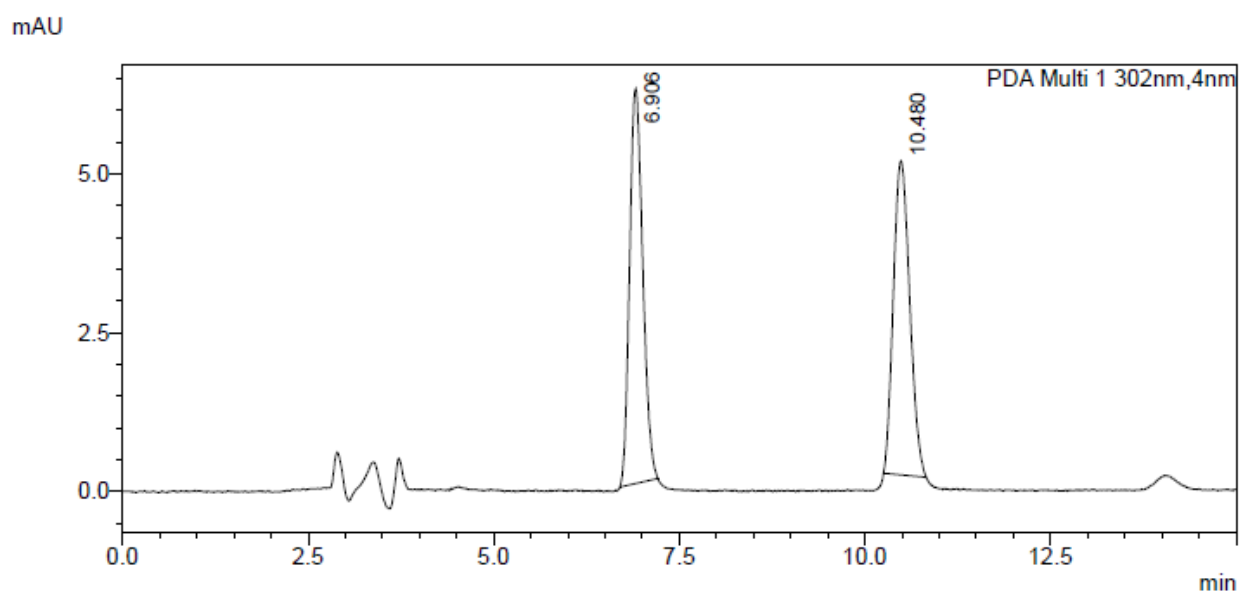


Figure 3-6. 30 min

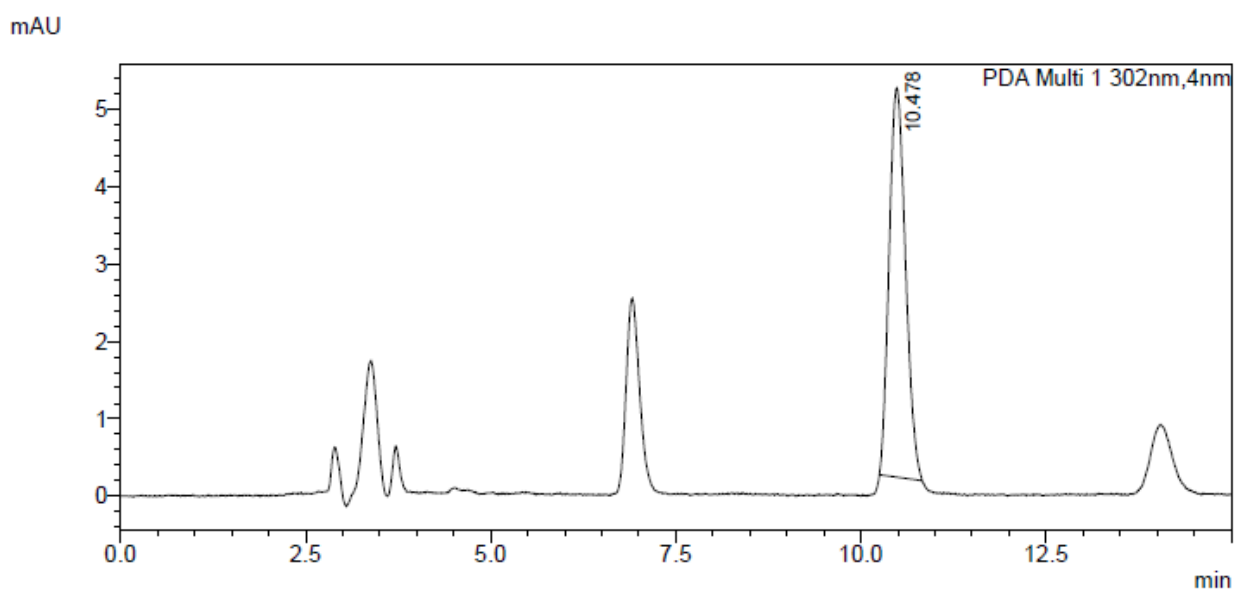


Figure 3-7. 60 min

mAU

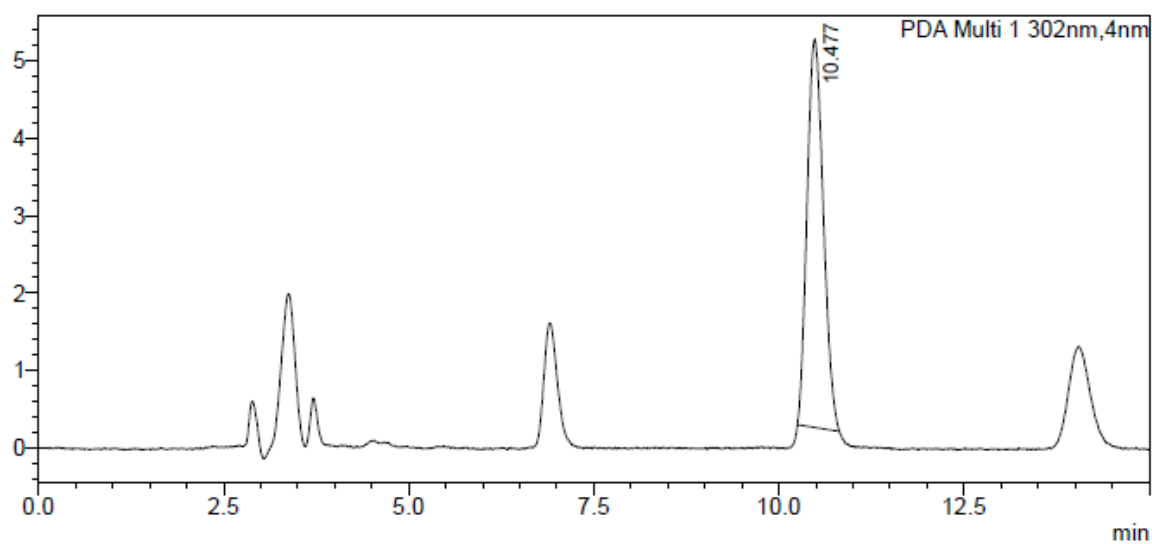


Figure 3-8. 90 min

mAU

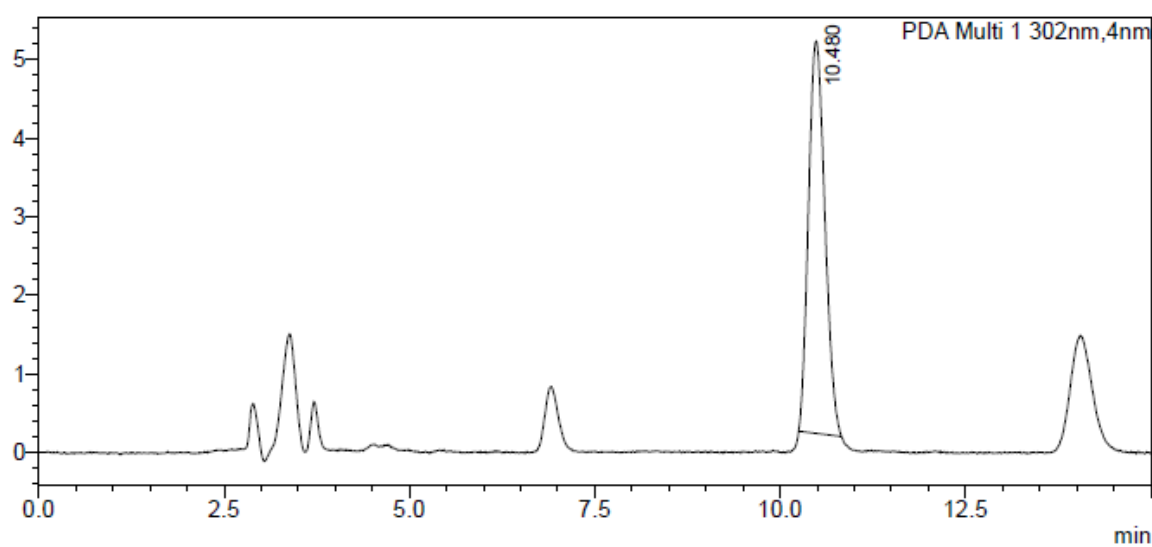


Figure 3-9. 120 min

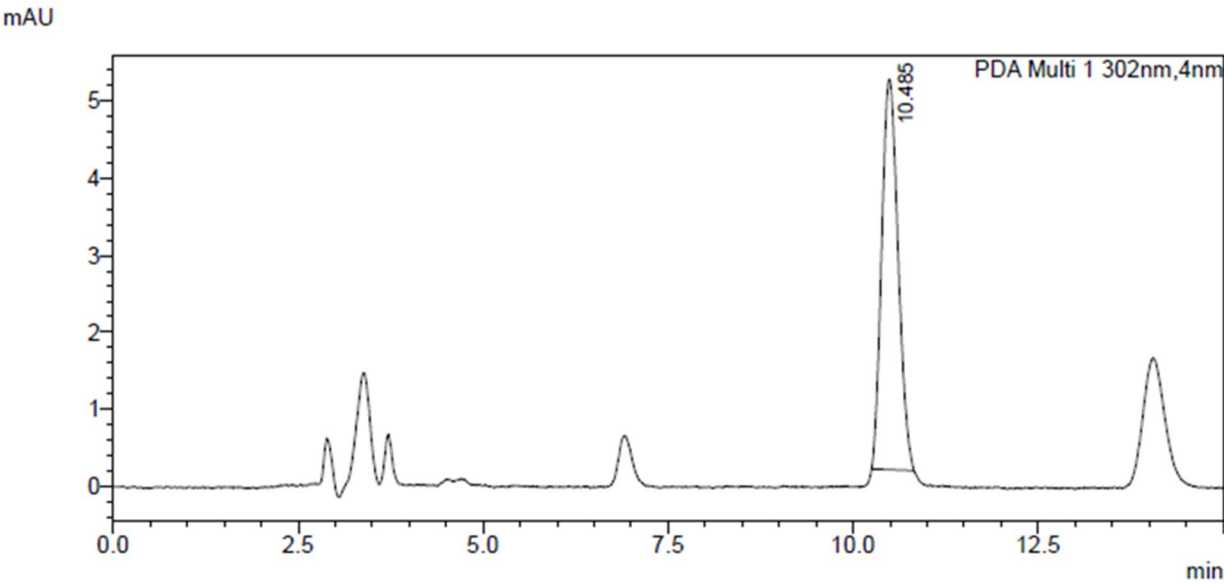


Figure 4. R 製サンプル溶出プロファイル

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

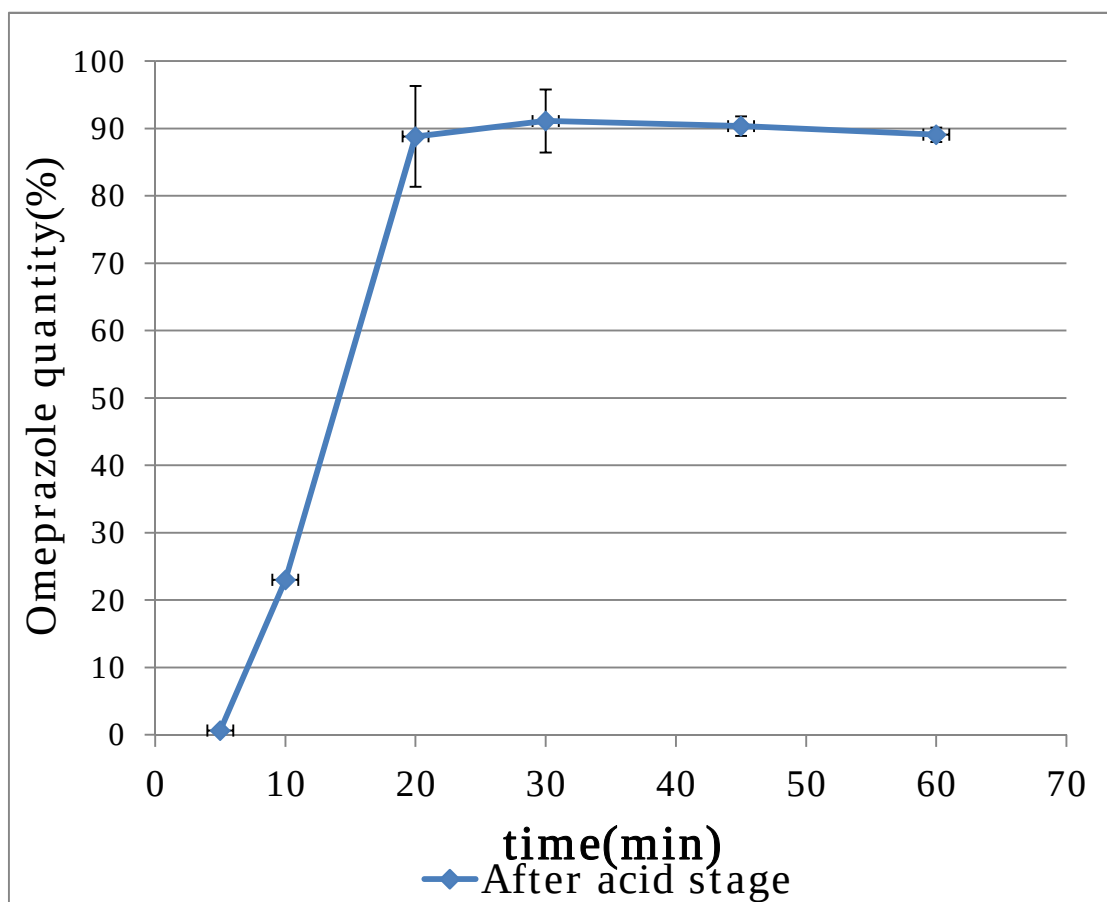


Figure 4-2. B-054 (Myanmar 2014)

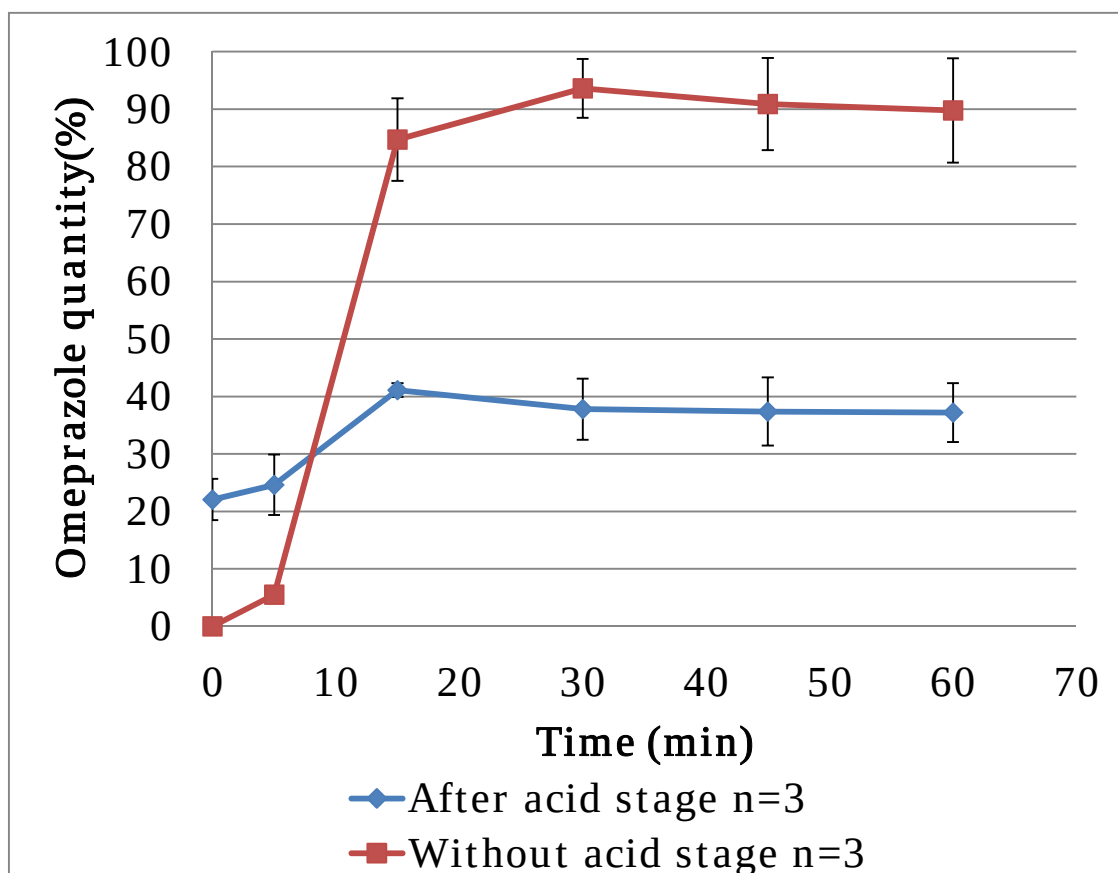


Figure 5. C 製サンプル溶出プロファイル

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

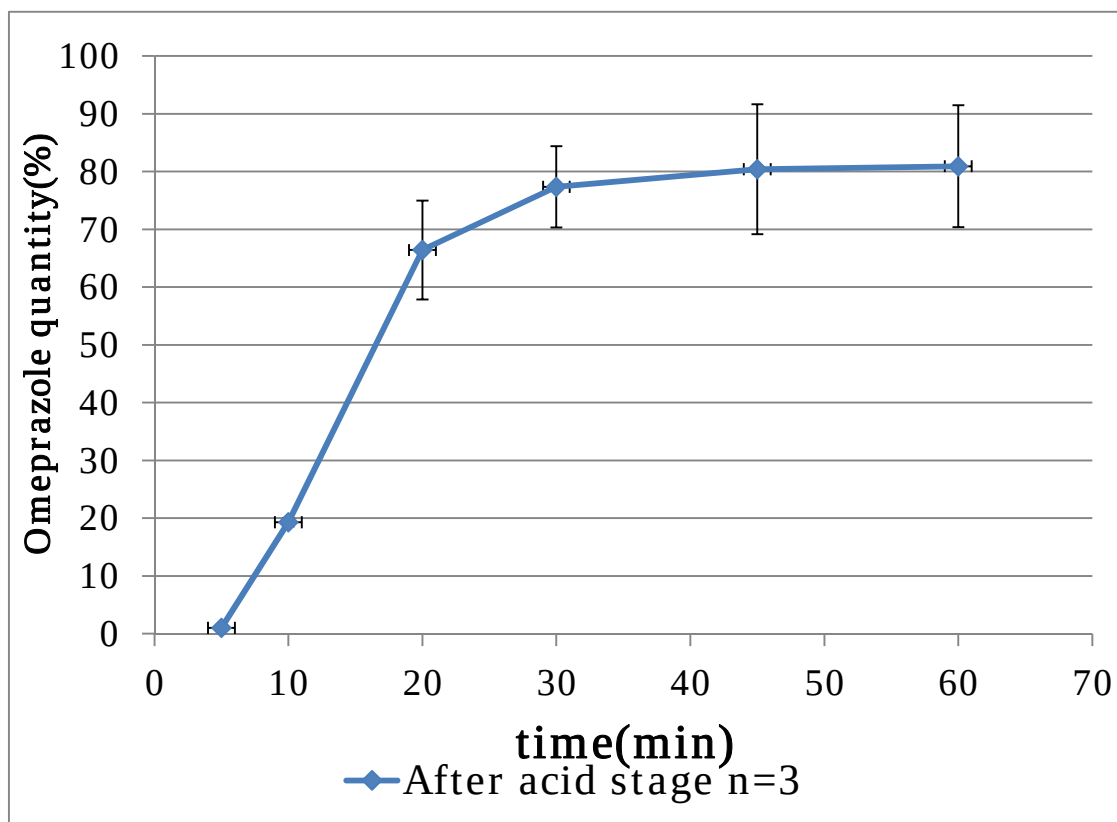


Figure 5-2. B-110 (Myanmar 2014)

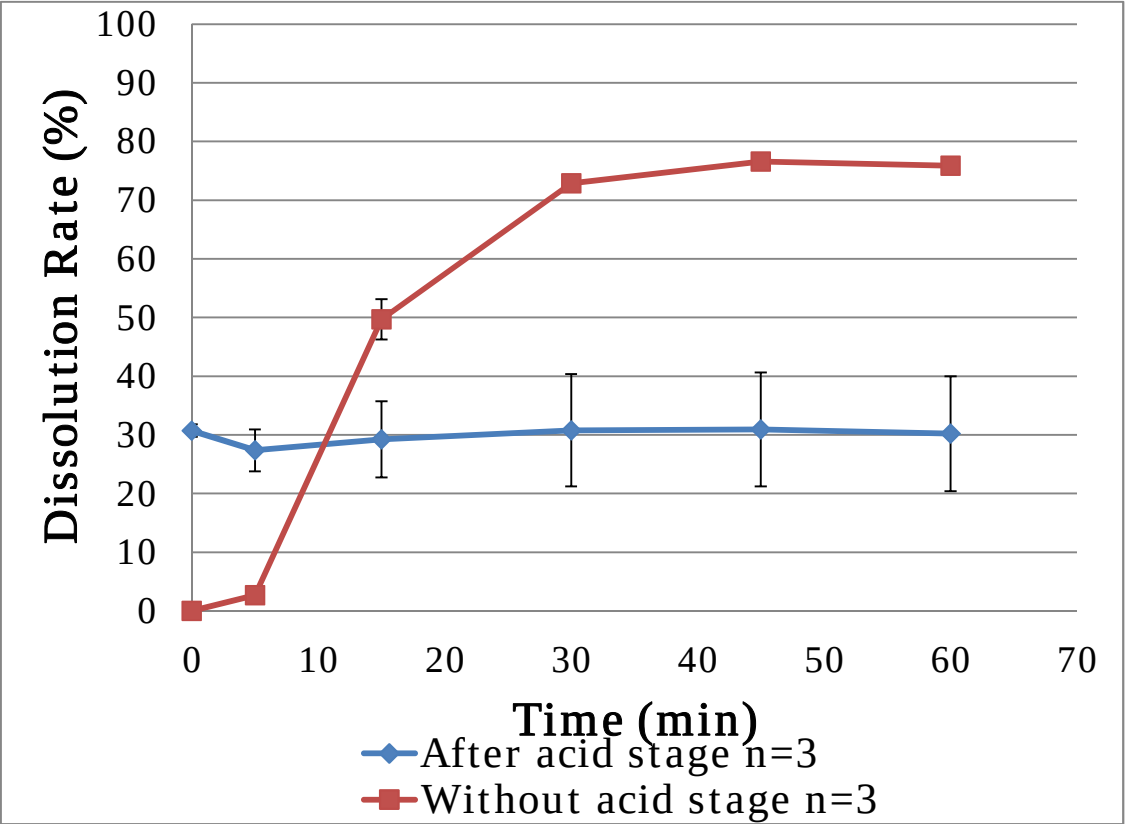


Figure 5-3. A144 (Cambodia 2010)

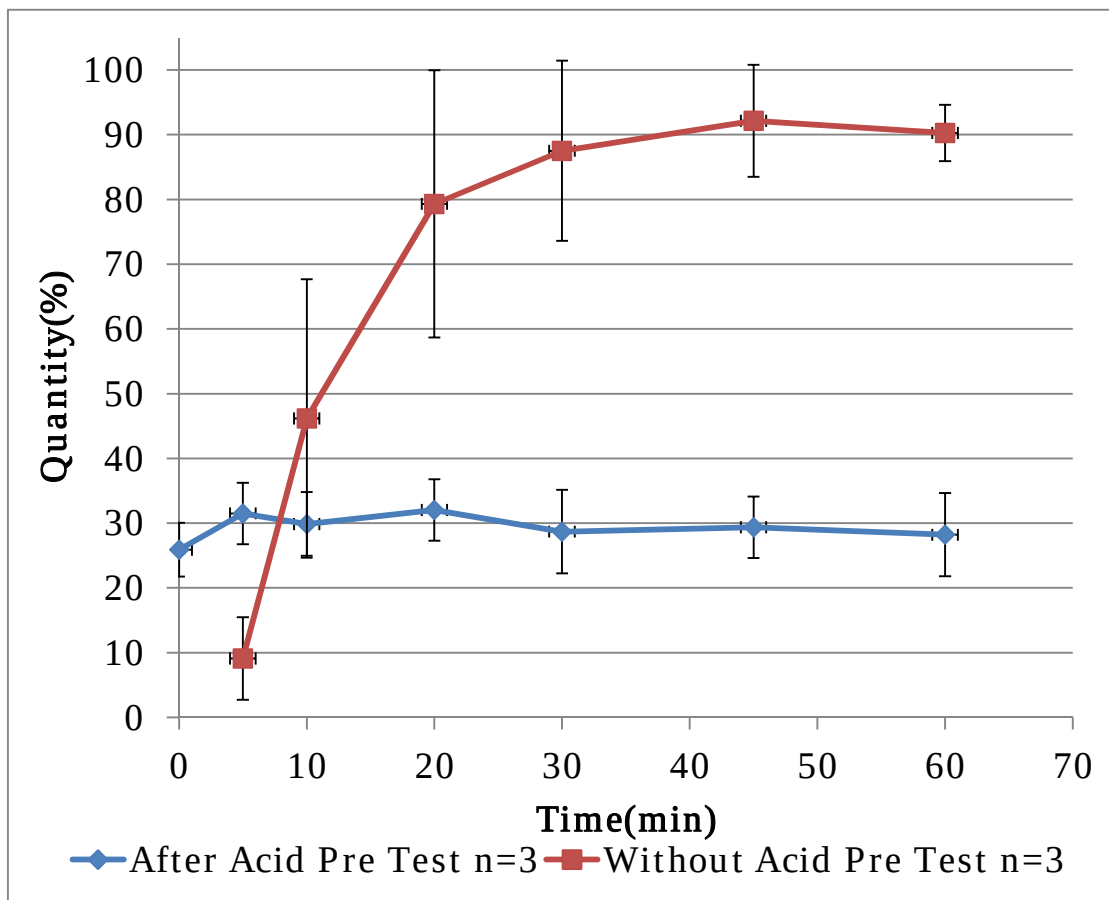


Figure 6-1. C 製の個人輸入サンプルの酸性条件における HPLC ピーク
(13-005-OME-CIP-100-1 : 溶出試験適合)

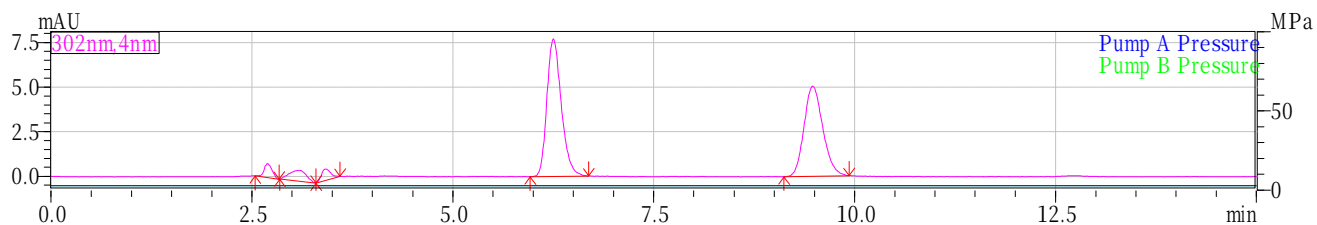


Figure 6-2. C 製のカンボジア流通サンプルの酸性溶出試験終了時 (45 min) における HPLC
ピーク (B-067 : 溶出試験不適合)

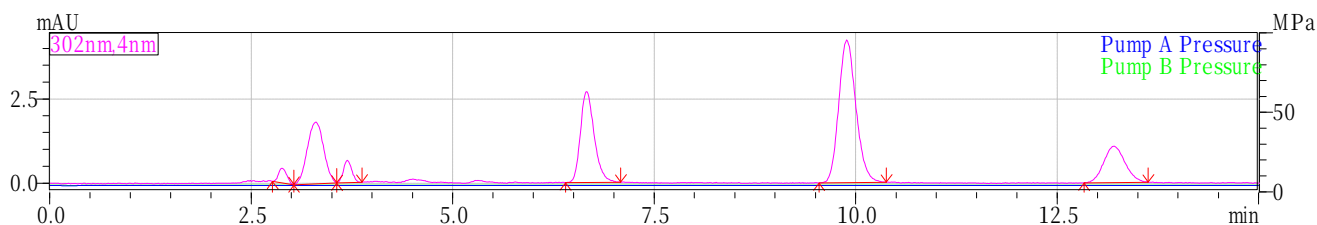


Figure 6-3. C 製のミャンマー流通サンプルの酸性溶出試験終了時 (45 min) における HPLC
ピーク (B-110 : 溶出試験不適合)

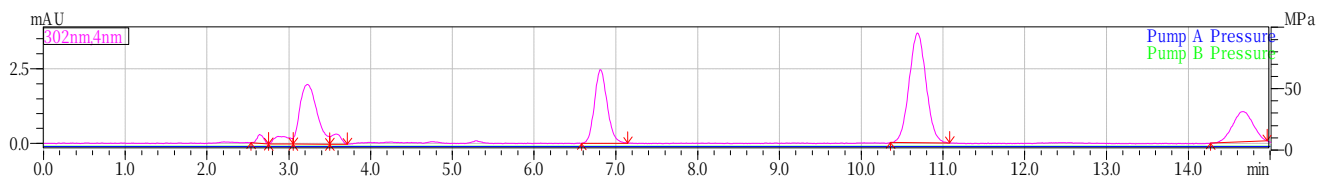


Figure 7-1. R 製ミャンマー流通 溶出試験適合サンプル (A-001) の HPLC ピーク

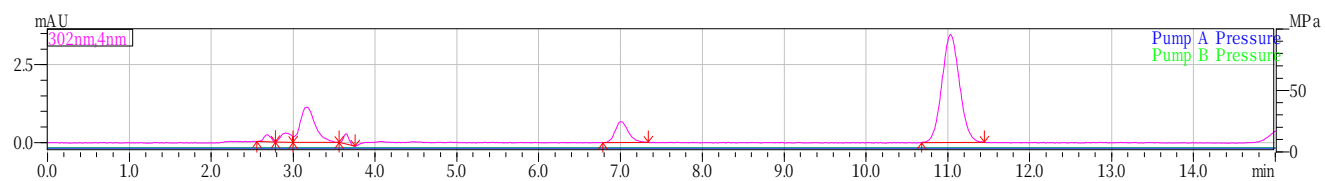


Figure 7-2. R 製 ミャンマー流通酸性溶出試験不適合サンプル (B-008) の HPLC ピーク

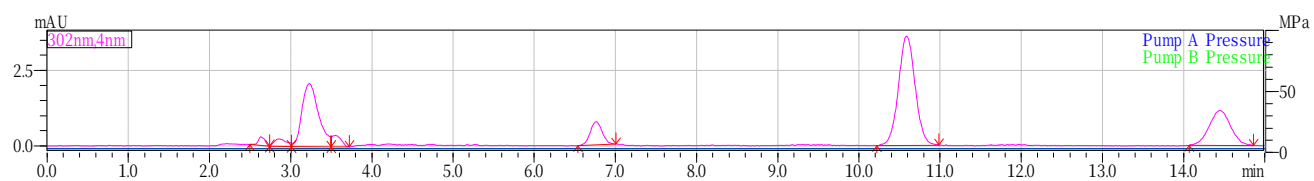


Figure 7-3. R 製個人輸入サンプル (13-002-OME-DRR-15-5) の HPLC ピーク

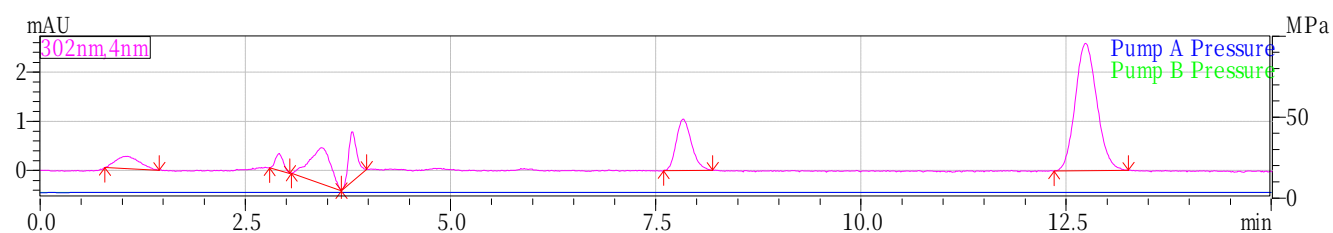


Figure 8. 赤外分光スペクトル

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

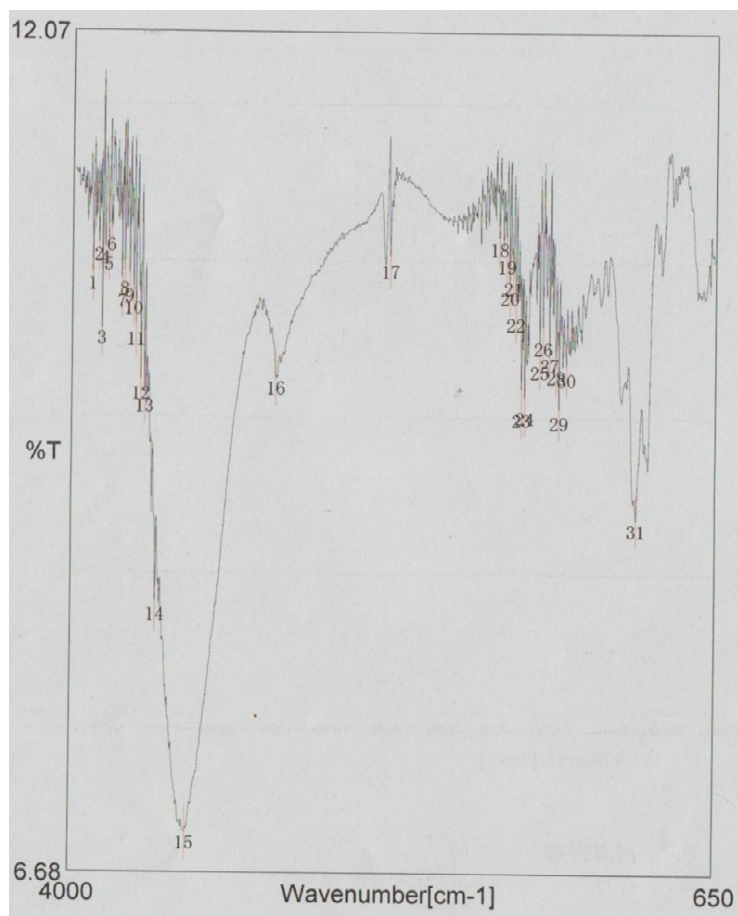
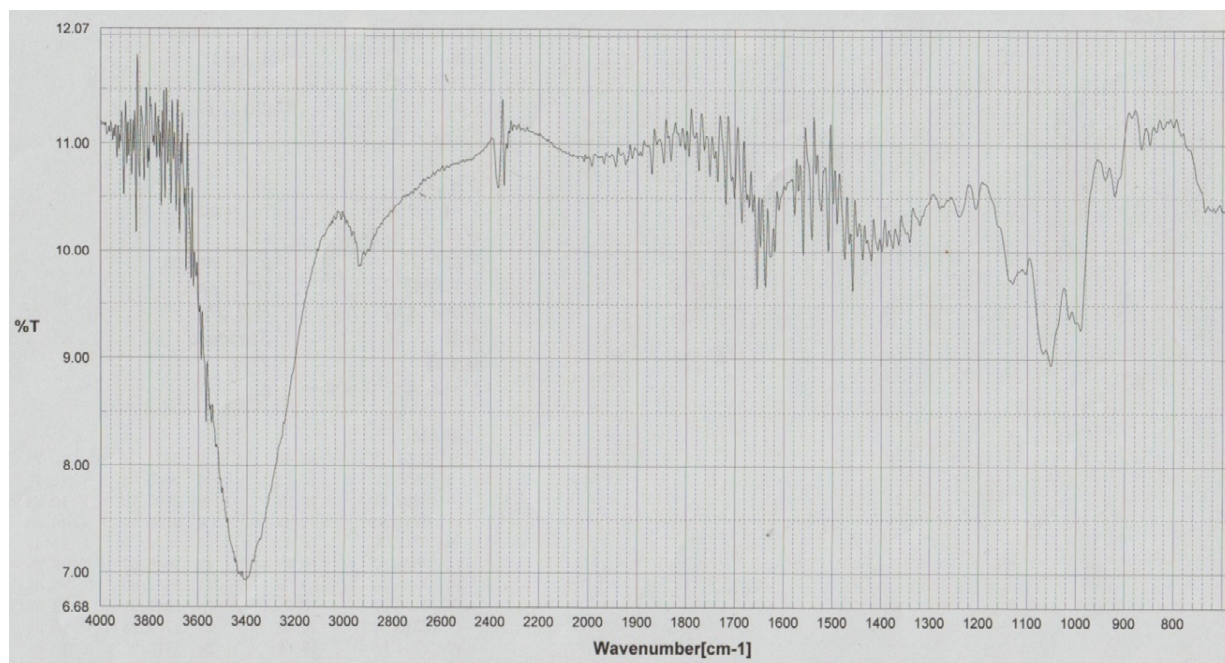


Figure 8-2. PA-005 (Myanmar 2014)

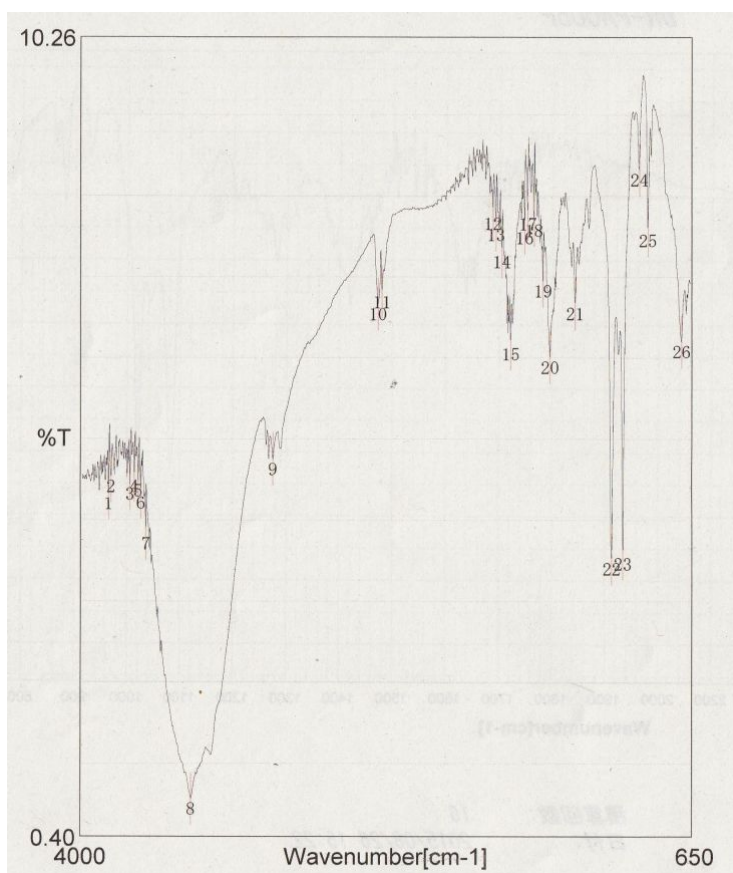
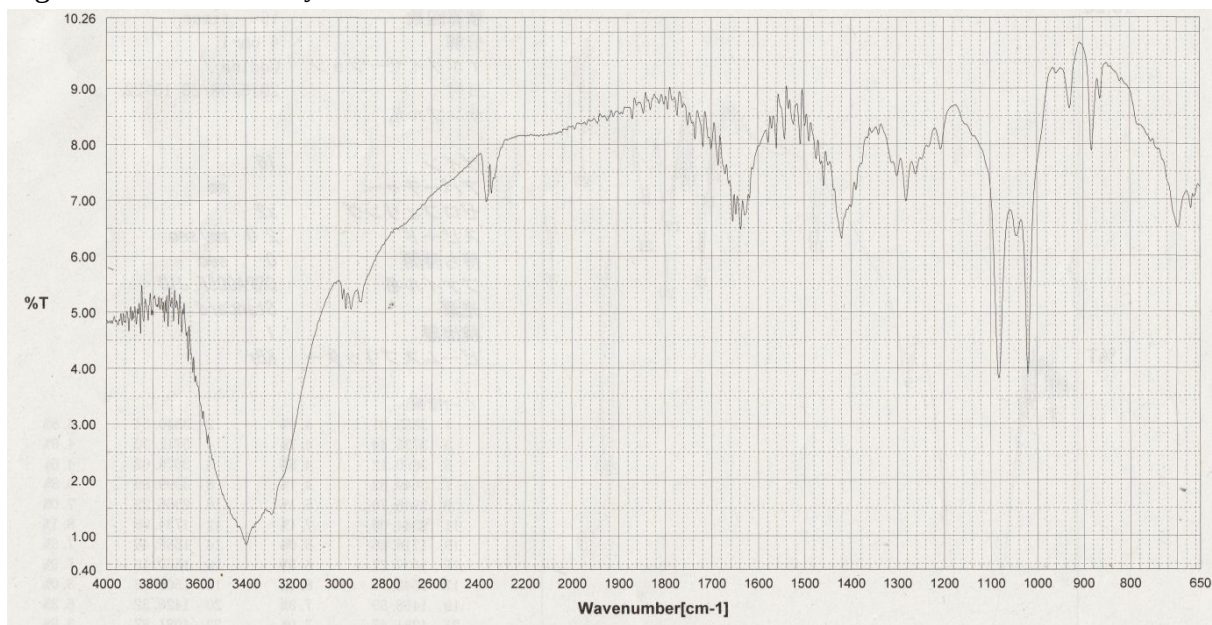


Figure 8-3. 13-005-OME-CIP-100-1 (個人輸入)

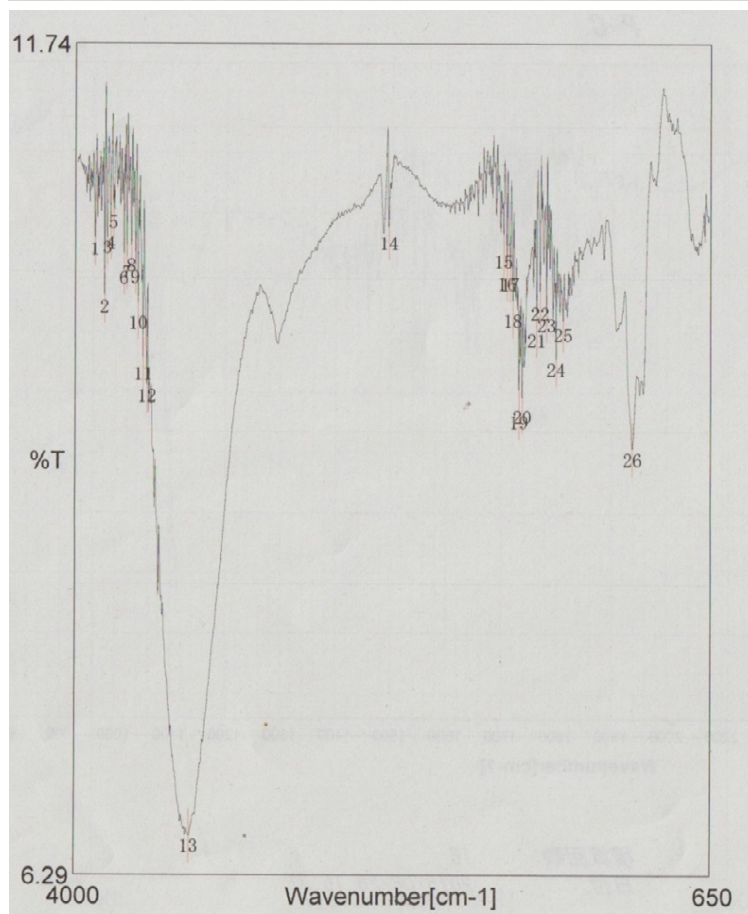
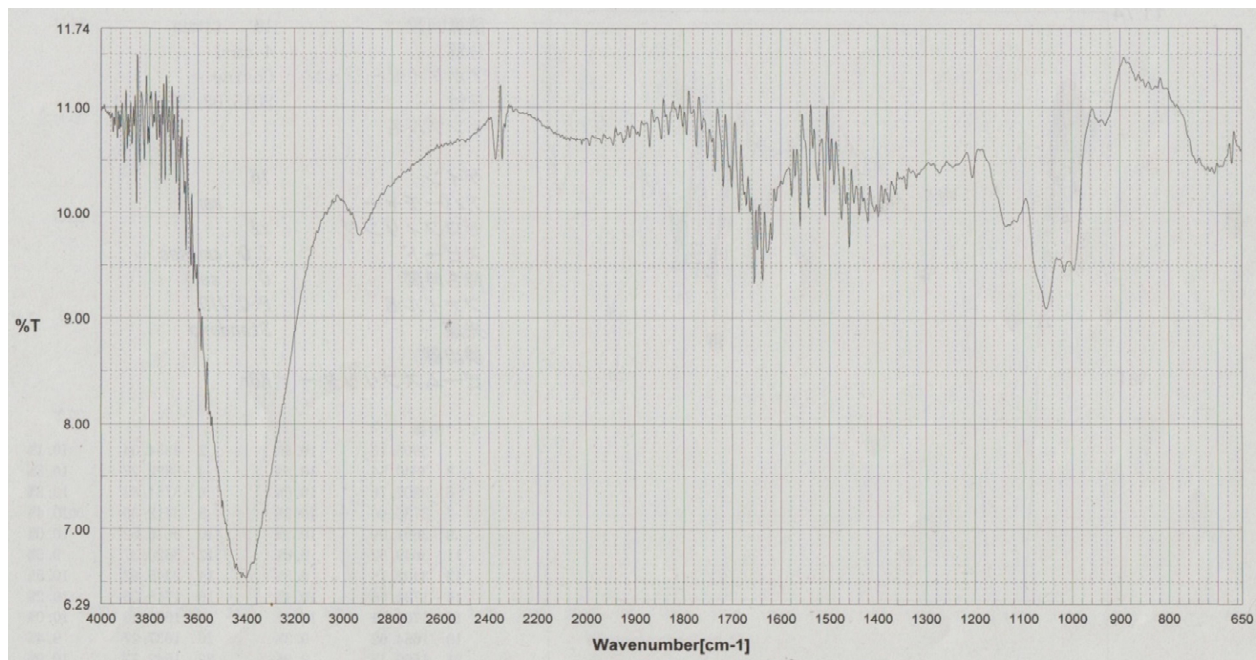


Figure 8-4. B-067 (Cambodia 2010)

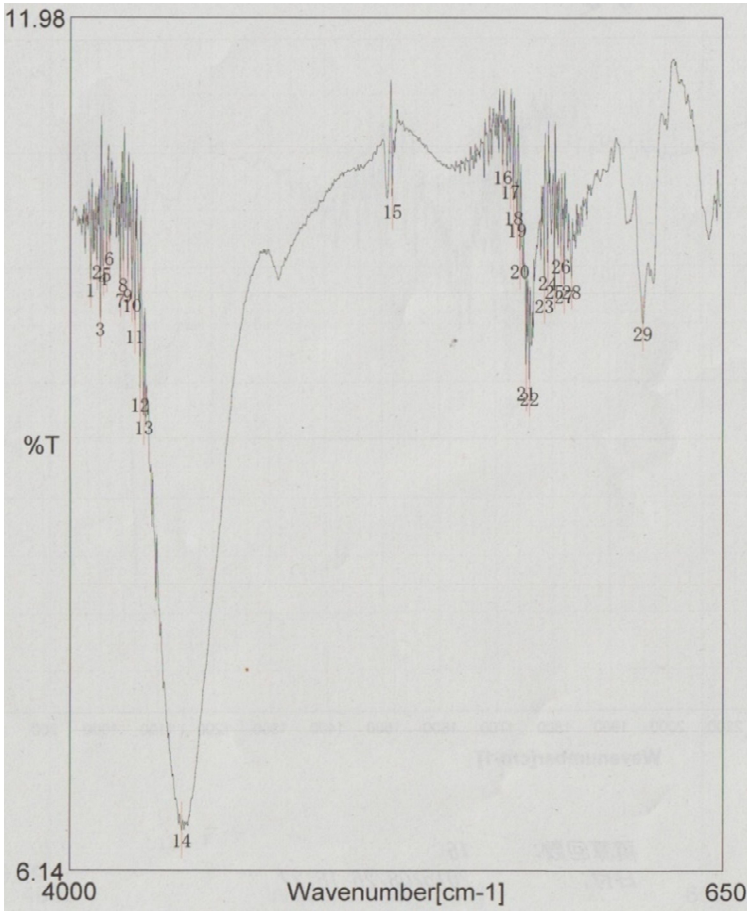
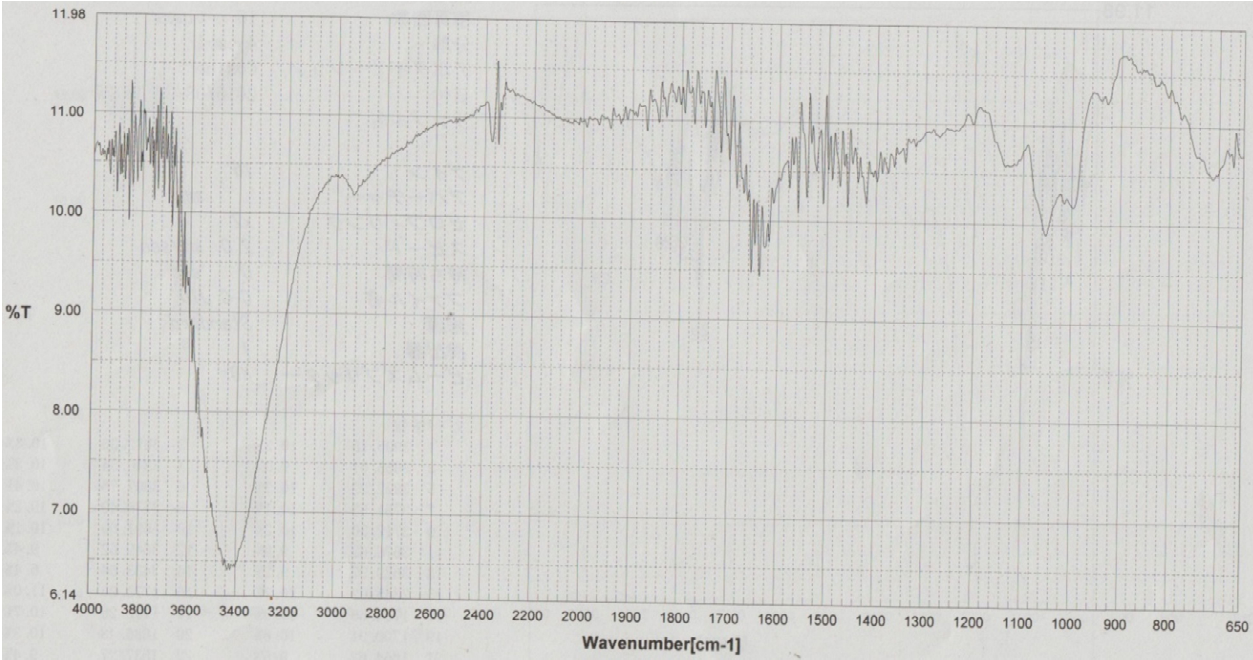


Figure 9. ラマン散乱スペクトル

R

Figure 9-1. 13-002-OME-DRR-15-5 (個人輸)

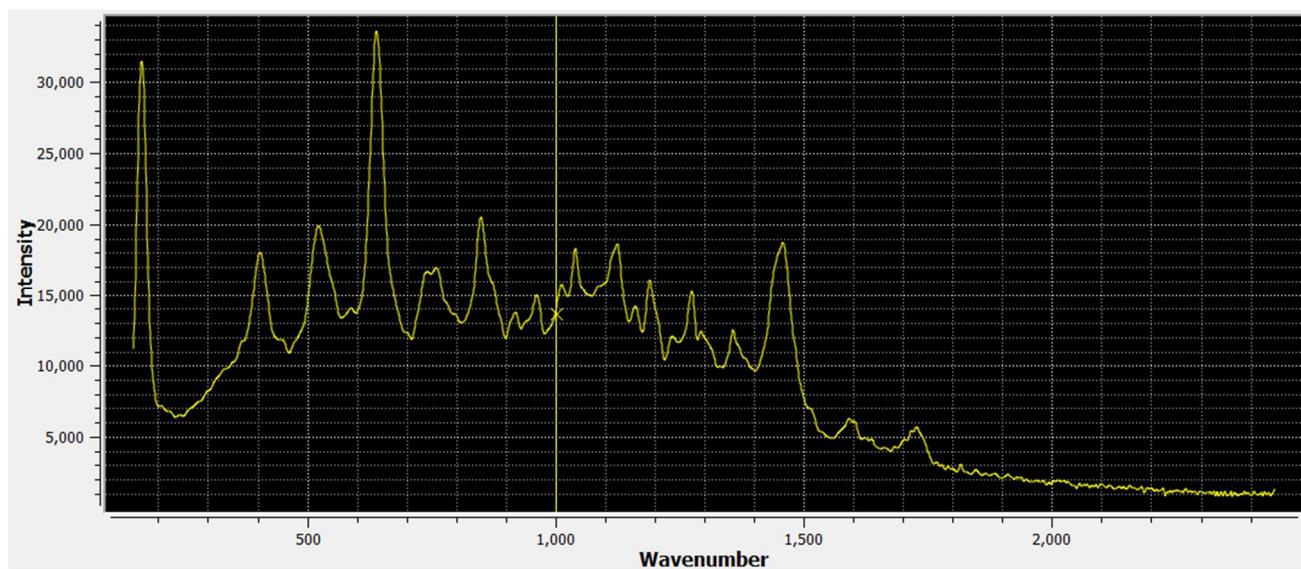


Figure 9-2. PA-005 (Myanmar 2014)

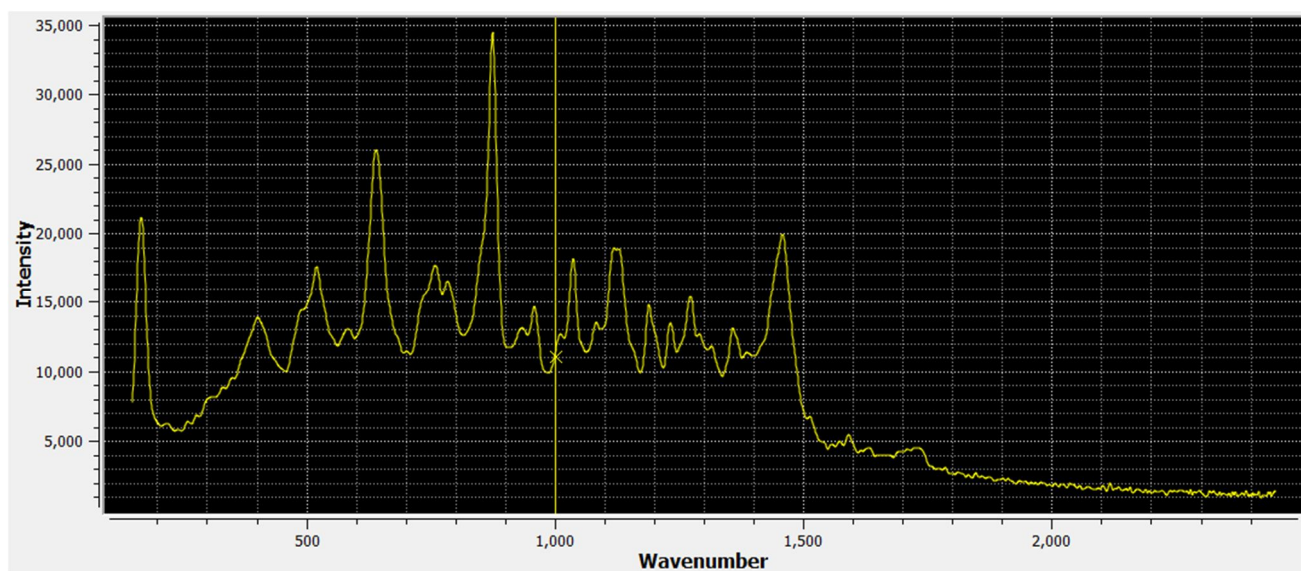
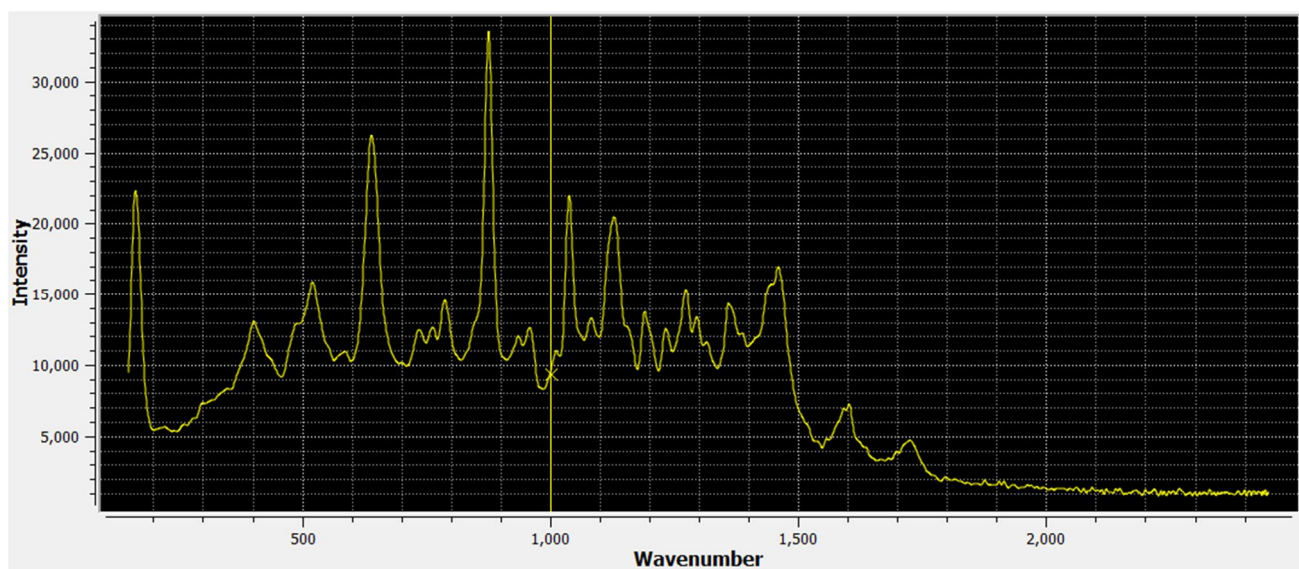


Figure 9-3. B-125 (Cambodia 2010)



C

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

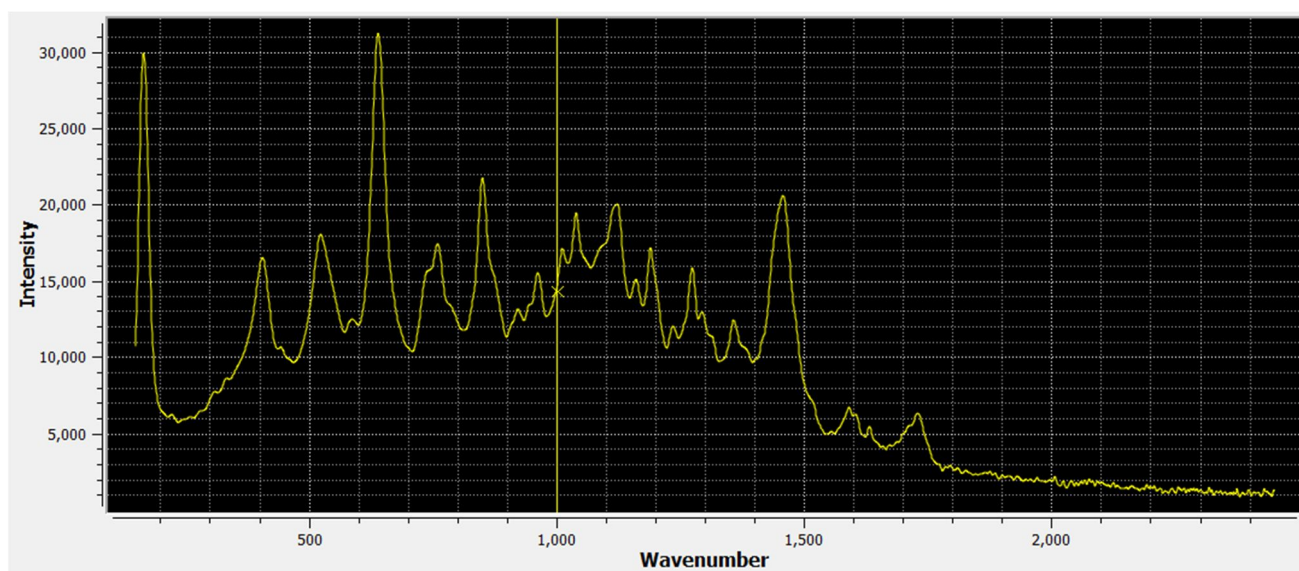


Figure 9-5. B-110 (Myanmar 2014)

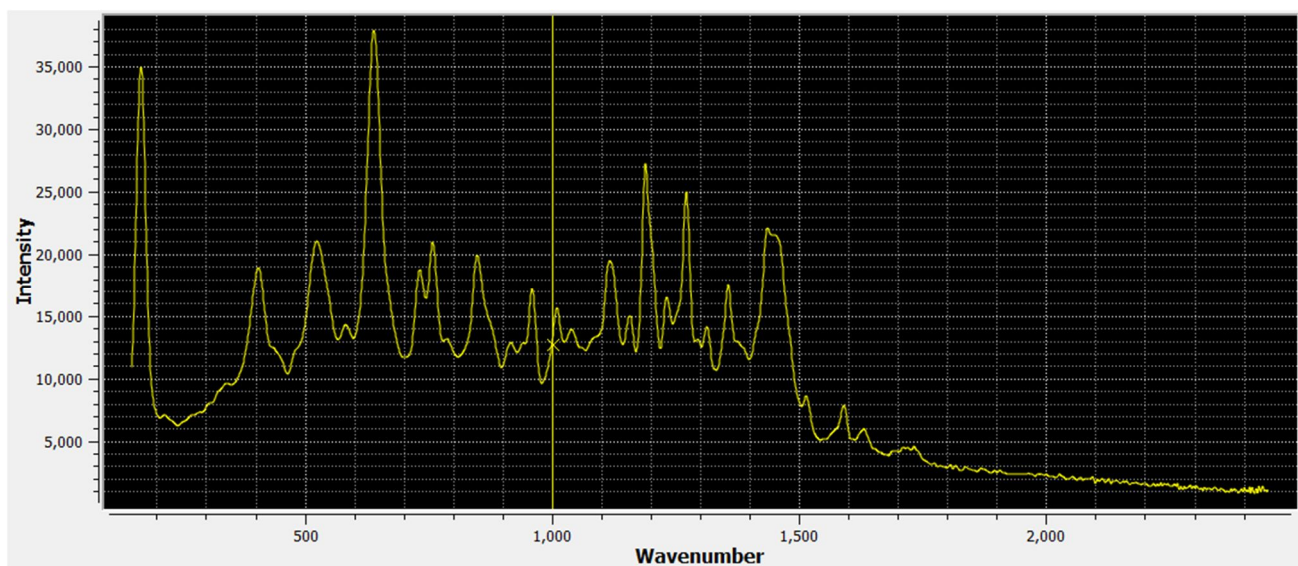


Figure 9-6. B-067 (Cambodia 2010)

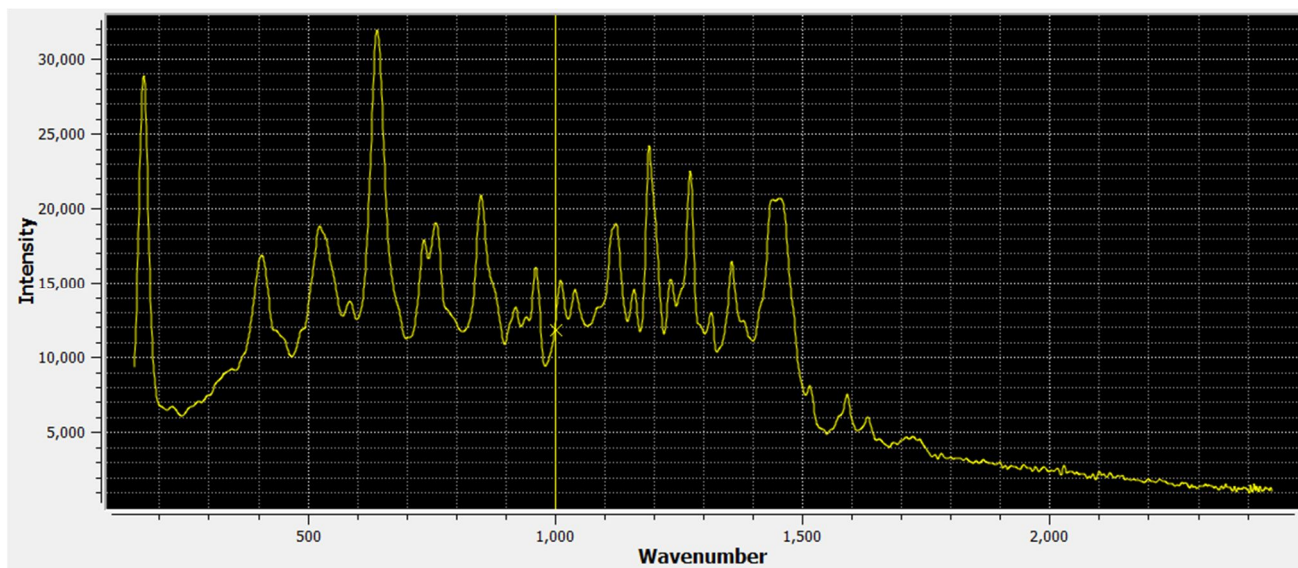


Figure 10. R 製ラマンスペクトル比較

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%

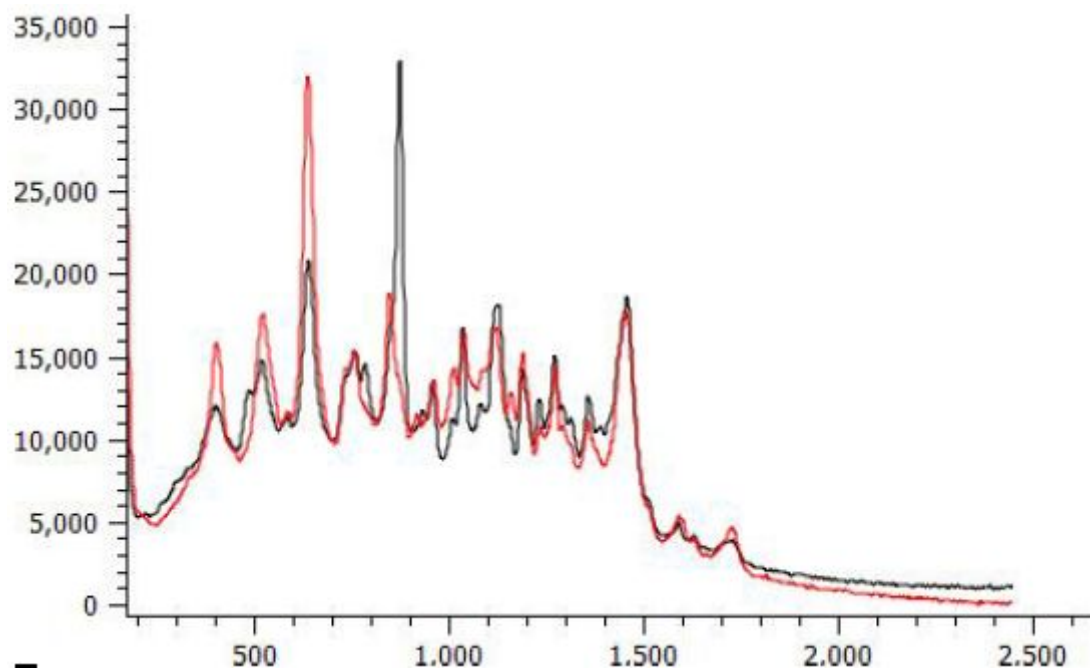


Figure 10-2. 13-002-OME-DRR-15-5 (個人輸入, 黒字) vs B-125 (Cambodia, 赤字): 類似率 68%

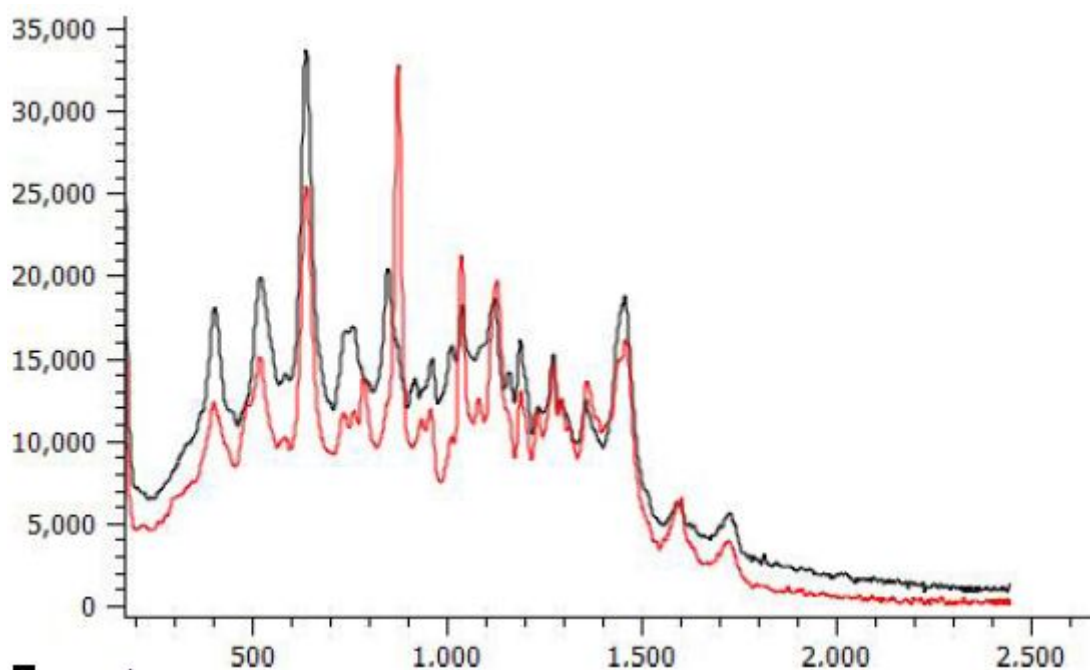


Figure 10-3. B-054 (Myanmar, 黒字) vs B-125 (Cambodia, 赤字) : 類似率 94%

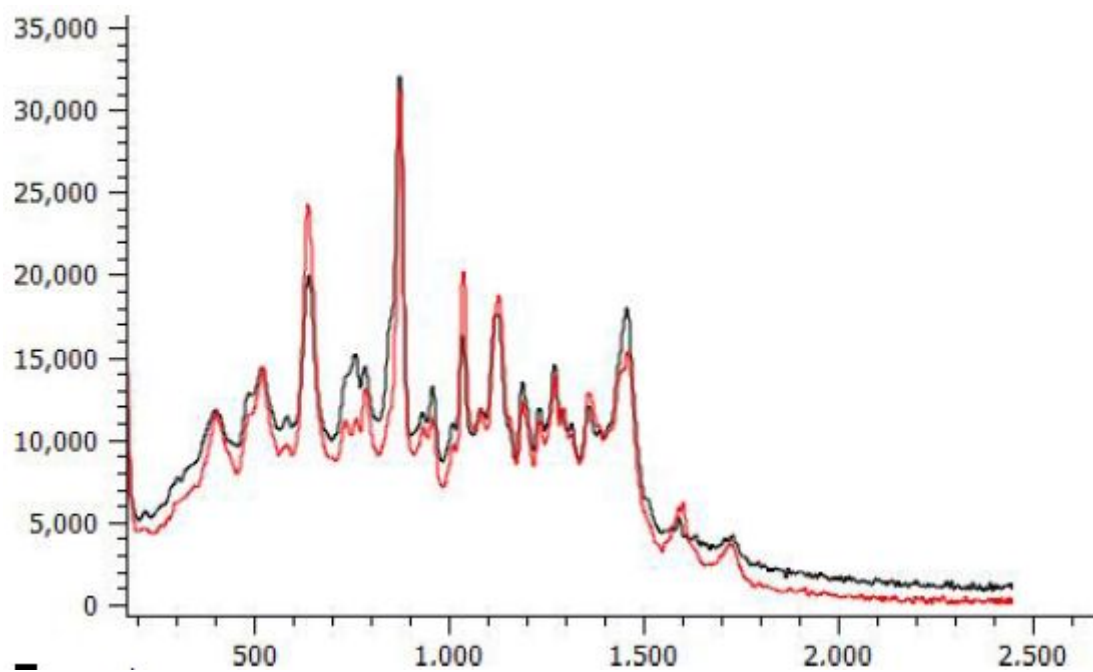


Figure 11. C 製ラマンスペクトル比較

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

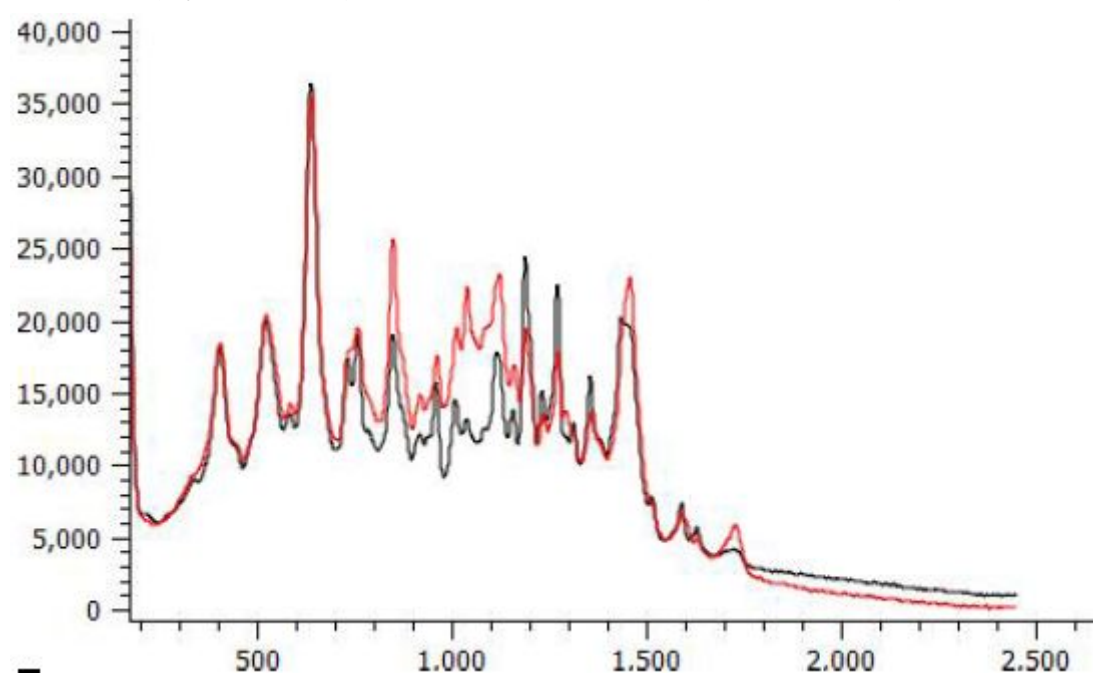


Figure 11-2. 13-005-OME-CIP-100-1 (個人輸入, 黒字) vs B-067 (Cambodia, 赤字): 類似率 92%

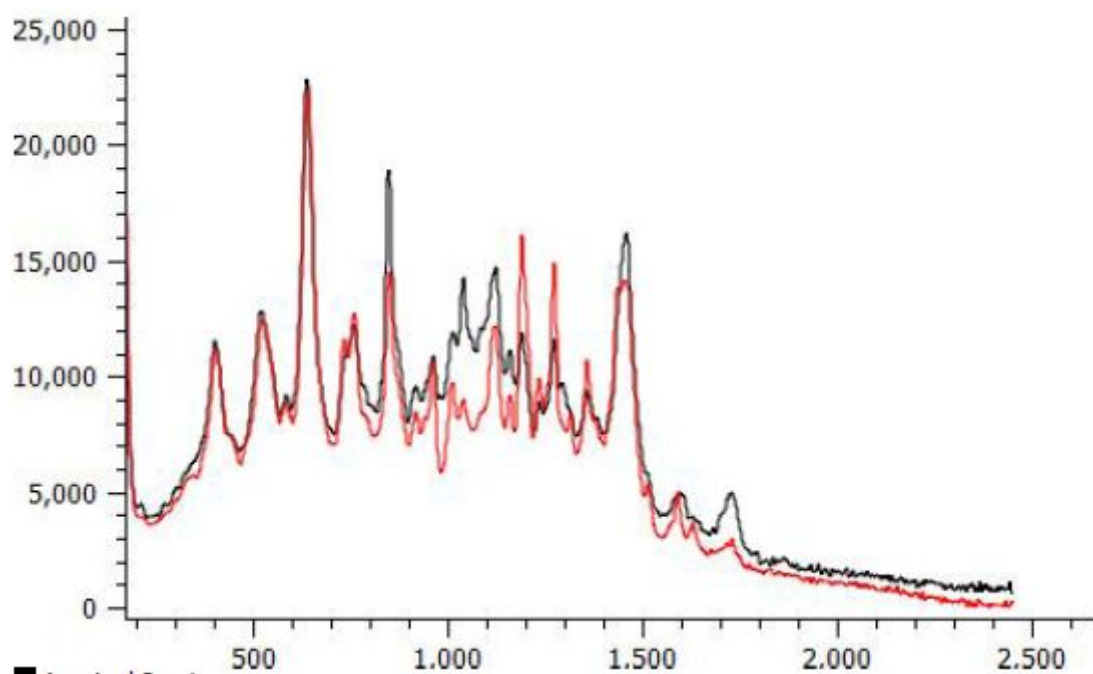


Figure 11-3. B-110 (Myanmar) vs B-067 (Cambodia, 赤字) : 類似率 98%

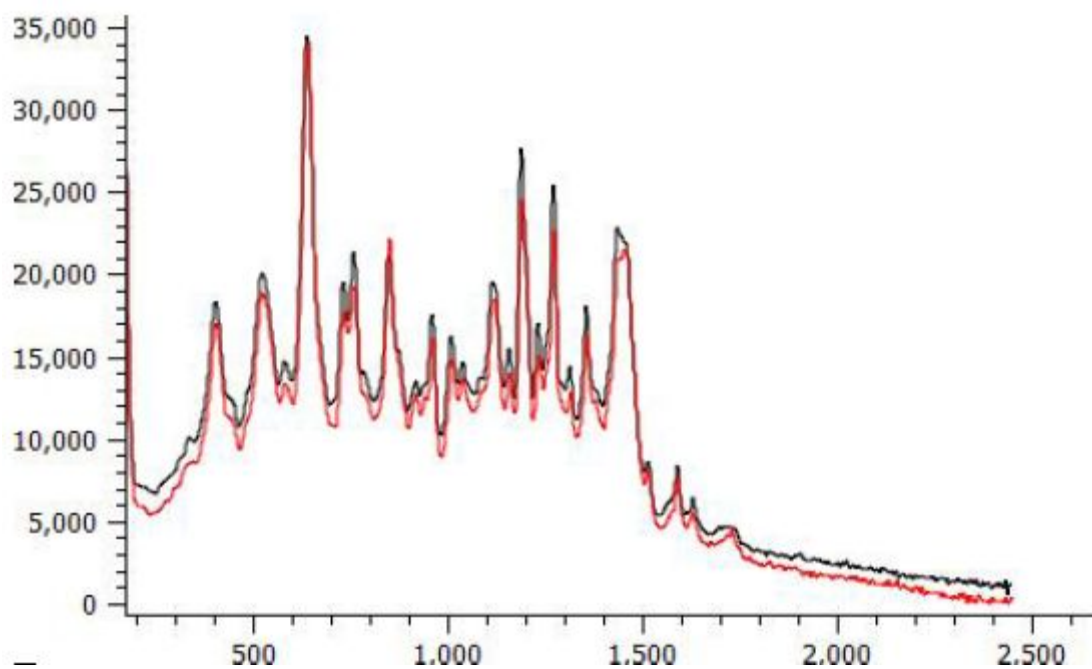


Figure 12. R 製サンプル X 線 CT 画像

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

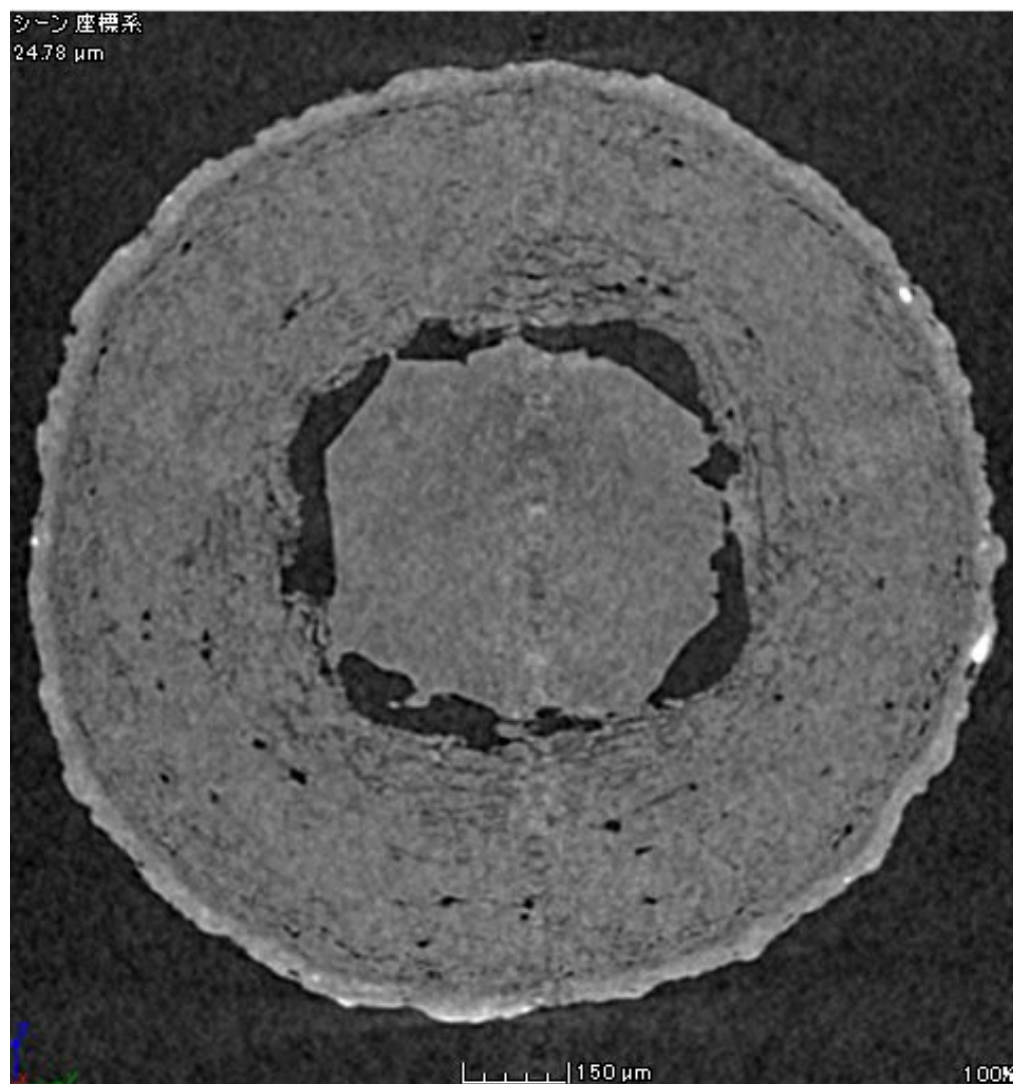


Figure 12-2. B-054 (Myanmar 2014)

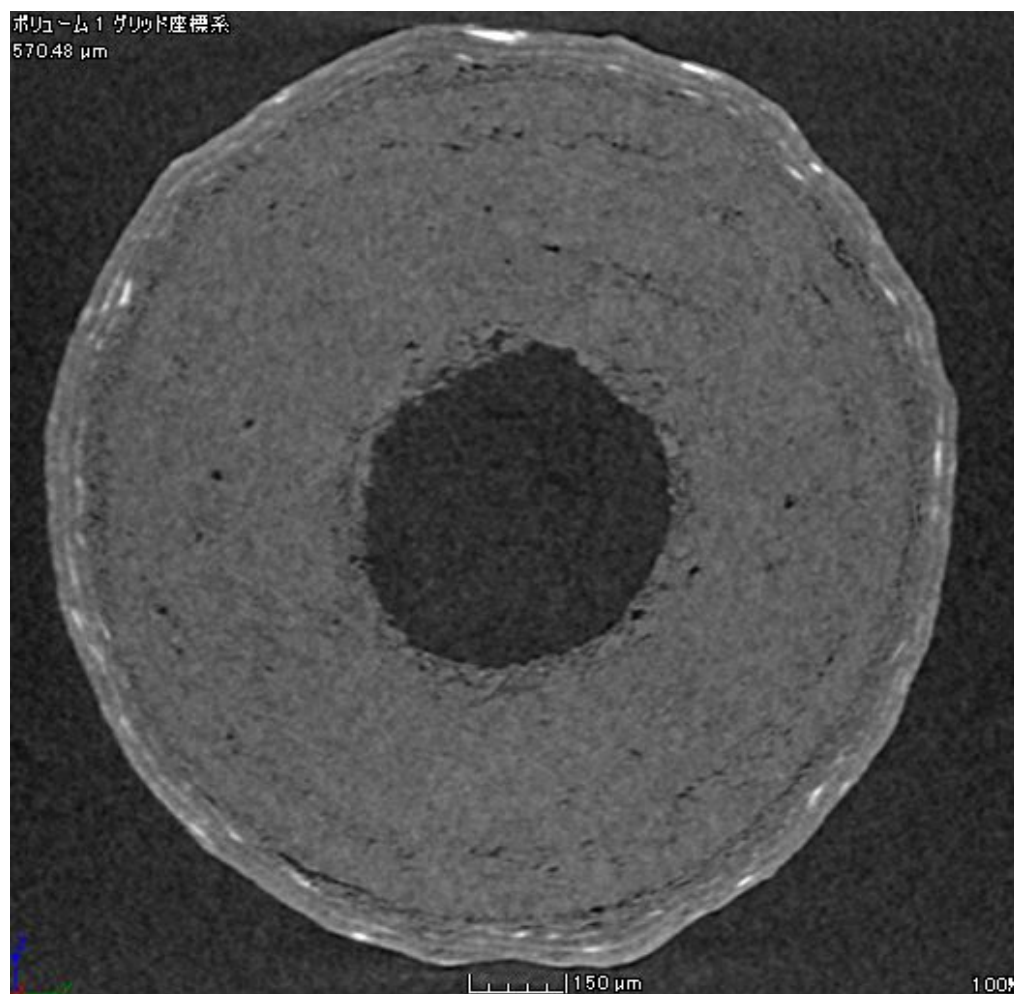


Figure 12-3. 13-002-OME-DRR-15-5 (個人輸入 2013)

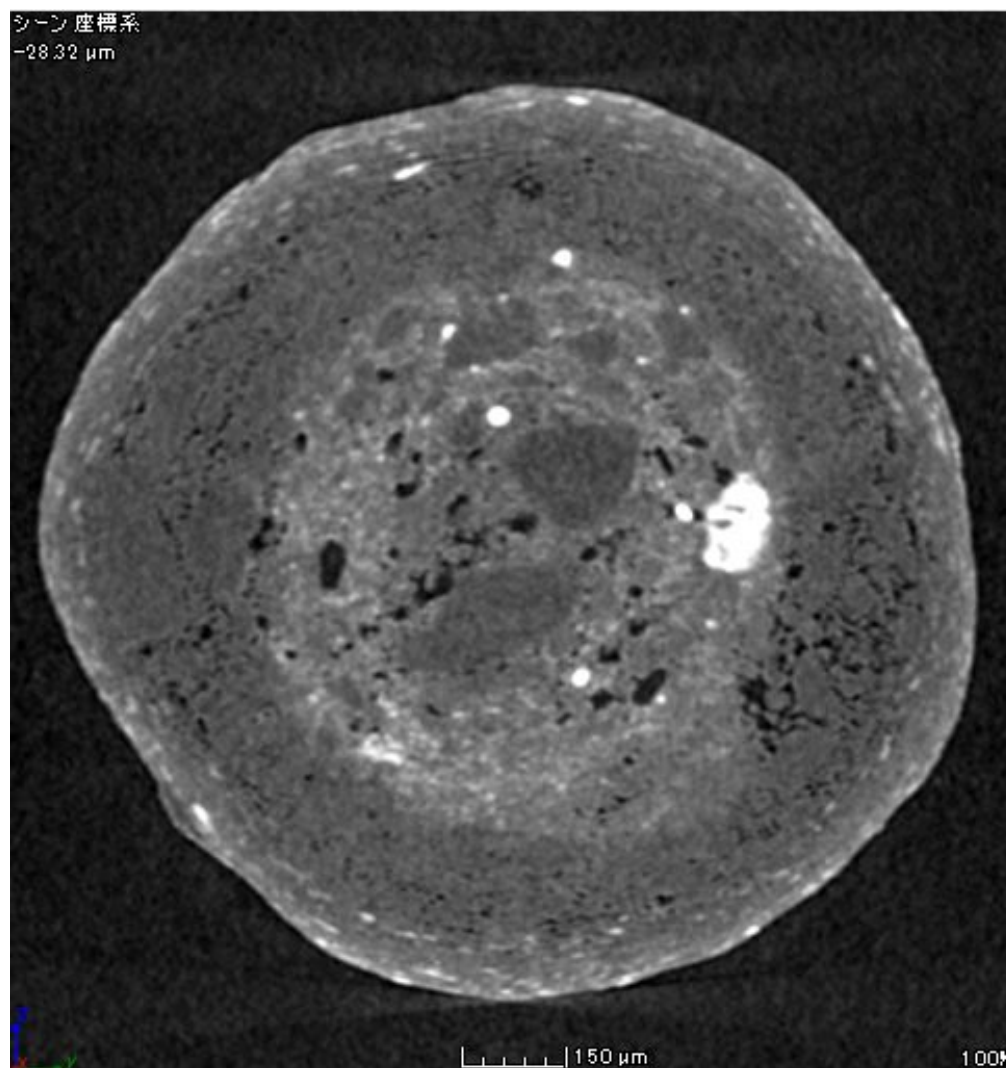


Figure 13.C 製サンプル X 線 CT 画像

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

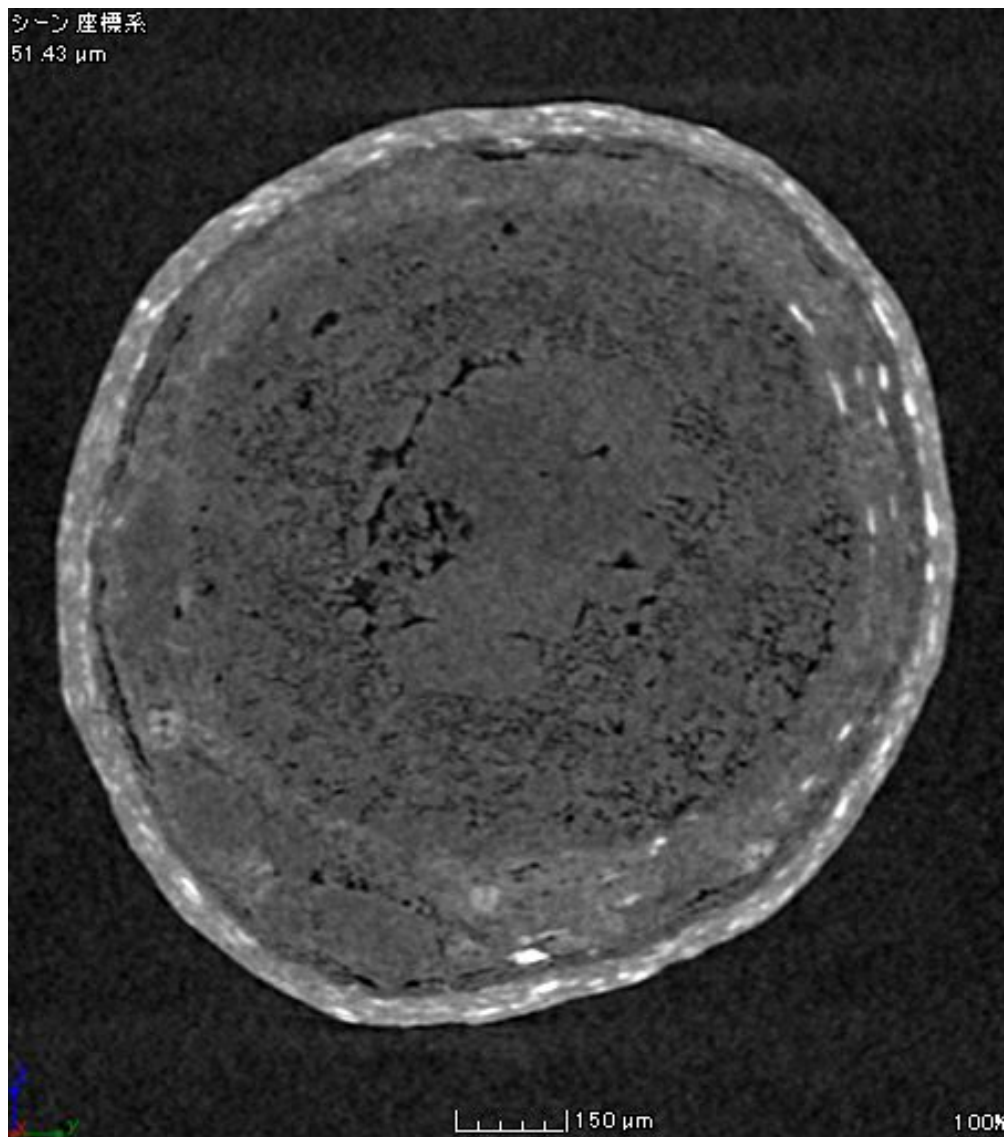


Figure 13-2. B110 (Myanmar 2014)

ボリューム1 グリッド座標系
633.24 μm

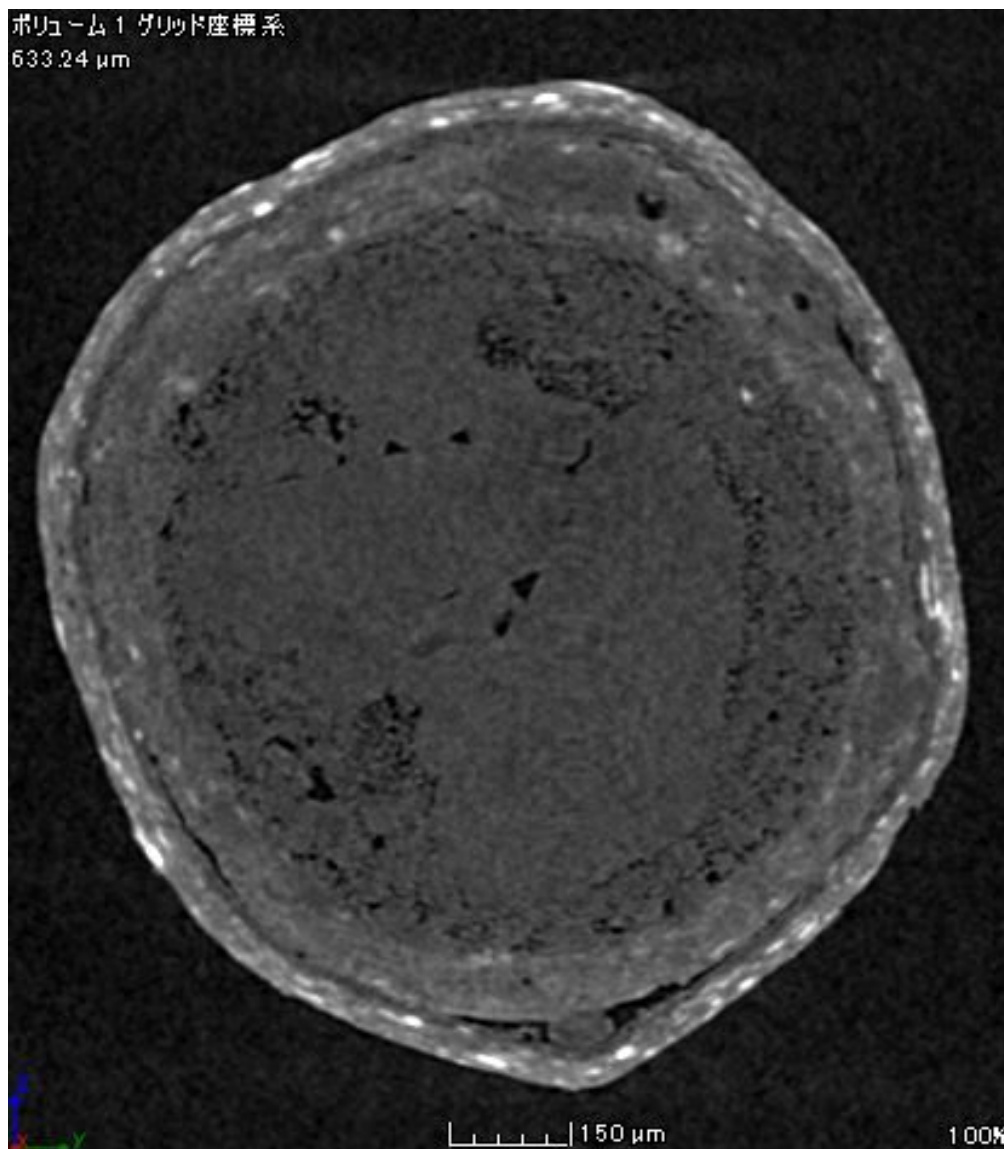
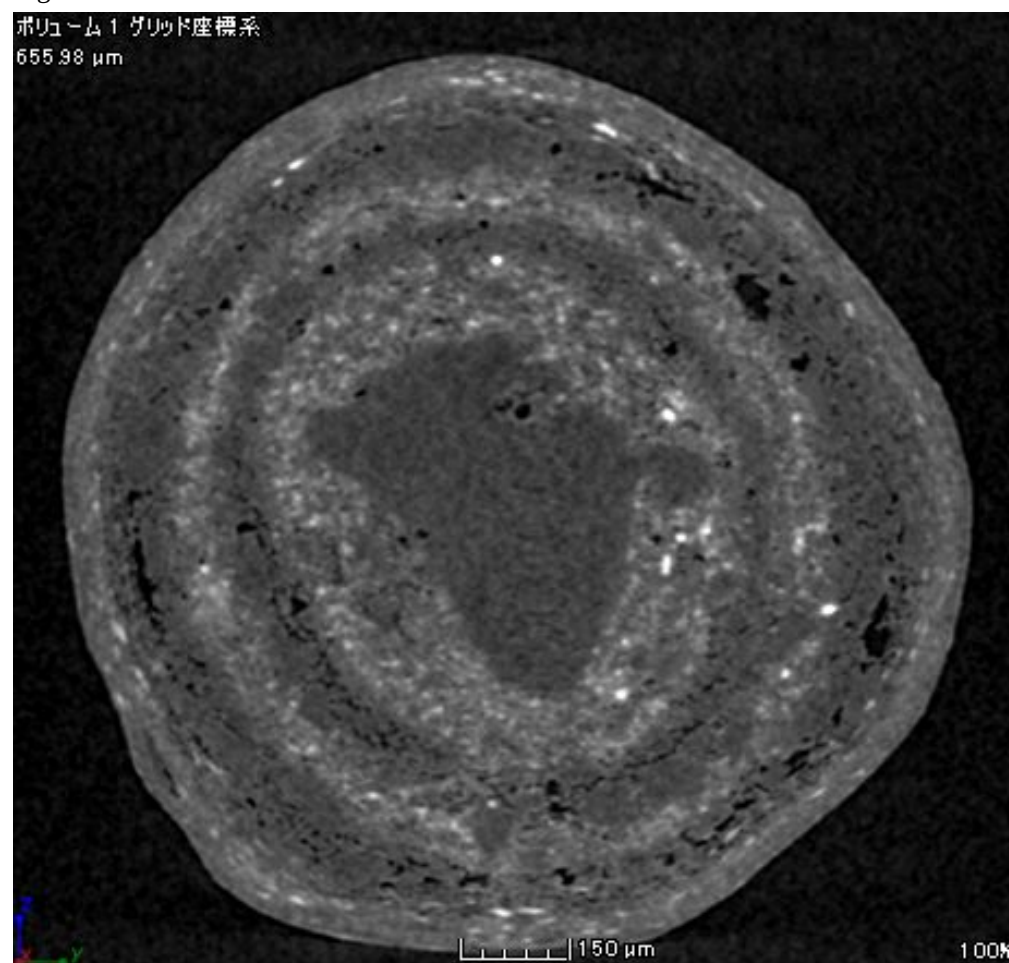


Figure 13-3. 13-005-OME-CIP-100-1 (個人輸入 2013)



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

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 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った。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、有意に高かった (Mann-Whitney's U test, $p < 0.05$)。

【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 製品を購入した。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 mgMT「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送され、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必要がある。

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。

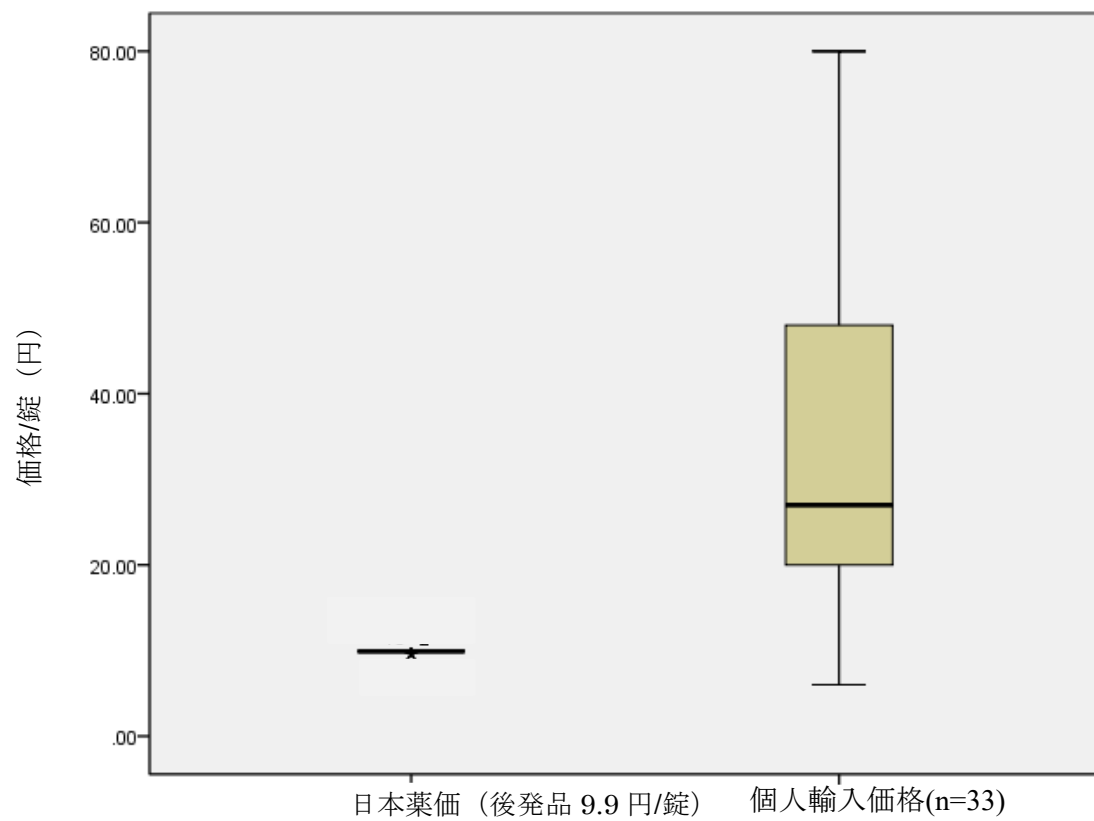


Figure.1 メトホルミン（500 mg）1錠あたりの価格：日本薬価（後発品）と個人輸入価格の比較

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 Pharmaceuti cals 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	メルビンジェ 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	不明	C	米	4958	50	http://www.ipsjapan.co.jp/products/detail.php?product_id=6056
8	サイト 8	メルビンジェ ネリック (メトホルミ ン)	10-500-B2-SG-56	責任者 7	不明	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
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 (ジェネリックメレビン)	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.star-line.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	不明	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	不明	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
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	PSM Health Care	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	Not Specific	C	香港	5900	6	https://www.kusuriexpress.com/products/%E3%82%B0%E3%83%AA%E3%82%B3%E3%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%B3%EF%BC%89500mg.html
		グリシフェー ジ(メトホルミン)	22-500-A1-HK-60		Cipla Ltd	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
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 のジェネリック版)	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 GLUCOPHAG E	25-500-A3-TH-60	不明	Apotex Pty 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	Actavis	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		Intas Pharmaceuti cals Ltd	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		Not Specific	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 MEDICPHA MA 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	東和薬品株式会社	A	泰	5000	50	http://www.ntp-k.org/medicine/lifestyle/glucoophage.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	THE MEDICPHA MA Co., Ltd.	A	星	1910	38	https://www.triple-farm.com/sg/item/detail?item_prefix=TF&item_code=701876&item_branch=001

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
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
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	Various	C	米	6393	64	http://www.ipsjapan.co.jp/products/detail.php?product_id=6056
2	サイト 17	グルコフ ァージ XR/ Glucophag e 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 薬 Metformin SR 500 mg	36-SR-1000-A9-IN-60	不明	Glenmark, Wallace, Pinnacle, Lupin, Protec	A	印	3700	62	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
		メトホル ミン徐放 薬 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%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

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 (METFOR MIN 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 (METFOR MIN ER) 500 mg	39-SR-500-C6-US-100		SOLCO	C	米	5000	50	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	不明	B	星	3180	32	https://www.kusuriexpress.com/products/%E3%83%A1%E3%83%88%E3%82%B9%E3%83%A2%E3%83%BC%E3%83%AB%EF%BC%88%E5%A1%A9%E9%85%B8%E3%

※1 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.

※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. 個人輸入した製品情報

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%9D-%E3%83%A1%E3%83%88%E3%83%95%E3%82%A9%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%B3-	
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%88%E3%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%B3-%E5%A1%A9%E9%85%B8%E3%83%A1%E3%83%88%E3%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%B3-500mg.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 個人輸入した製品情報(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	Metchek(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.bikipedia.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	クレジットカットで支払います(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%A1%E3%83%88%E3%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%B3_%E8%B3%BC%E5%85%A5-p-63.html	サイトを見つけない

Table 3 個人輸入した製品情報(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/	クレジットカットで支払います（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 Pharmaceutical s 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%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%B3_%E5%BE%90%E6%94%BE%E8%96%AC_%E3%82%B0%E3%8	メール確認信がありません。
18		グルコファージ Glucophage metforminRS 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%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%B3_%E5%BE%90%E6%94%BE%E8%96%AC_%E3%82%B0%E3%83%AB%E3%82%B3%E3%83%95%E3%82%A1%E3%83%BC%E3%82%B8_%E3%82%B8%E3%82%A7%E3%83%8D%E3%83%AA%E3%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)

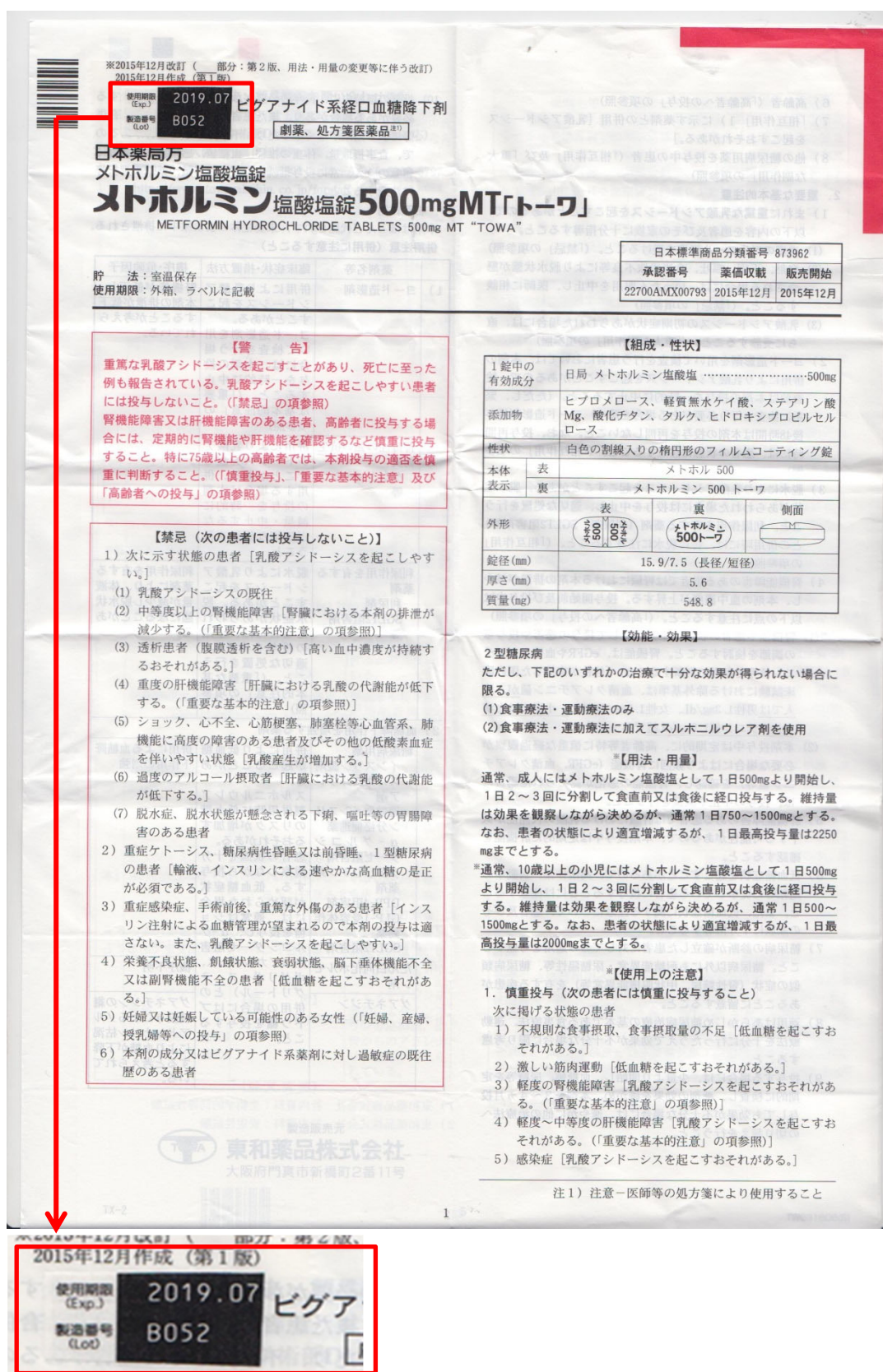


Figure.2 PTP シートのみで届いた製品の添付文書：PTP シートタイプ(32-500-A7-SG-50)



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



※2015年12月改訂（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

【薬名、処方箋医薬品等】

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「トーワ」

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	薬価収載	販売開始
22700AMX00793	2015年12月	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）】

- 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
 - 乳酸アシドーシスの既往
 - 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〕〕
 - 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。〕
 - 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〕〕
 - 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その他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕
 - 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。〕
 - 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
- 重症ケトosis、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。〕
- 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。〕
- 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、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。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 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	白色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠
本体表示	表 メトホル 500
裏面表示	裏 メトホルミン 500 トーワ
外形	 表 メトホル 500 裏 メトホルミン 500 トーワ  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り。

- 食事療法・運動療法のみ
- 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歳以上の小児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

- 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。〕
- 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 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〕〕
- 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〕〕
- 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

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

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

個人輸入シアリスの真正性に関する研究

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	眞田 智子（金沢大学医薬保健学域薬学科）
	松下 良（金沢大学医薬保健研究域薬学系）

研究要旨

【目的】個人輸入により国内に流入するシアリスについて、平成 25 年度にインターネット上の個人輸入代行業者を介して試買調査を行った結果、ロット番号や使用期限の記載がない等の保健衛生上の問題が指摘された。これらのシアリスについて、真正性が不明なままとなっていたが、真正性調査の回答が得られたので、本年度は、その結果を報告する。

【方法】平成 25 年度の試買調査で 25 サイトから入手した 36 製品のシアリス 20 mg 錠と 11 製品の未承認規格シアリスについて、外観写真と質問票を製造販売業者である Eli Lilly and Company の米国本社に送付し、真正性の回答を得た。

【結果】製造販売業者からの回答により、45 製品中、9 製品（20%）が真正品、32 製品（71%）が模造品であることが明らかになった。残りの 4 製品（9%）は真正性不明であった。模造品は、未承認規格を販売している 5 サイトと住所または責任者名不特定の 20 サイト中 12 サイトを介して入手した製品であった。また、真正品は、シンガポールまたは米国から発送されたのに対し、模造品は、中国、香港または日本から発送されていた。包装形態として、シンガポールから発送された真正品はすべてボックス、米国から発送された真正品はボトルであったのに対し、香港から発送された模造品はすべて PTP シートのみ、中国と日本からはボックス、ボトルまたはバラ（ラベルなしのプラスチックバッグ）であった。真正品のシアリス 20 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、模造品に比べて、有意に高かった（Student's t-test, $p < 0.05$ ）。

【考察】インターネットを介した個人輸入により模造品を入手する可能性があるため、消費者への個人輸入に関する情報提供、注意喚起が必要である。真正品は模造品に比べて有意に高価であったが、模造品であっても真正品と同等の価格で販売されている場合もあるため、真正性を価格だけで判断するのは困難であると考えられた。また、未承認規格が広告され、実際に入手可能であったことから、個人輸入代行業者や発送業者が違法な販売を行わせないよう監視する必要がある。

A. 研究目的

近年、インターネットを介して個人でも海外からの医薬品の輸入が可能となっている。一方で、個人輸入した模造薬による健康被害が数多く報告されている¹⁾。

わが国でも 2011 年、2012 年に Erectile Dysfunction (ED) 治療薬のシアリス錠（タダラフィル錠）の模造品が報告されている²⁾。また、インターネット上では、国内未承認規格のものが販売されている。

そこで、インターネットを介してシアリスを個人輸入し、模造薬の流通を明らかにすることを目的とした。平成 25 年度にはサイト観察や製品の購入、また到着した一部の製品の観察を行い、平成 26 年度には全ての製品について外観観察や真正性調査を行い、真正性を明らかにした。

B. 研究方法

B-1. 試買対象製品および購入数

対象品はシアリス錠（製造販売業者：Eli Lilly and Company）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 の 4 種類であり、2.5 mg 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 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 30 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、両方購入した。また、国内未承認規格（50 mg、100 mg、300 mg）の製品は全て購入した。2014 年 3 月 5 日から 10 日に製品を注文した。

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「シアリス 個人輸入」を用いて日本語サイトを 2014 年 2 月 14 日から 18 日に検索した。次に、検索ワード「cialis buy online」、「brand cialis」を用いて英語サイトを 2014 年 2 月 18 日から 20 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) 日本市場向け医薬品を逆輸入して販売しているサイト
- 3) いずれの国でも未承認の規格（2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg 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、薬事法（現医薬品医療機器等法、この報告では薬事法と記載）関連の記載事項を観察し、記録した（表 2）。

- 1) 医薬品に関する医師や薬剤師への相談を勧奨する記載
- 2) 個人輸入に関する記載
- 3) 購入数量の制限に関する記載
- 4) 未承認医薬品又は医療用医薬品 につい

での記載（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つのサンプルとみなした。

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

I：表5と対応した購入したサイトの番号

II：規格（20, 20 mg；50, 50 mg；100, 100 mg；300, 300 mg）

III：包装（A1, PTP シートタイプ 1；A2, PTP シートタイプ 2；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；B4, ボックスタイプ 4；C1, ボトルタイプ 1；C2, ボトルタイプ 2；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；JPN, 日本）

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つた。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-5. 入手した製品の外観観察

入手した製品の外観観察は、Federation International Pharmaceutical (FIP) の Tool for Visual Inspection of Medicines リストを用いて行った。

B-6. 製造販売業者に対する真正性調査

製造販売業者である Eli Lilly and Company の真贋判定を行っている米国本社に、2015 年 1 月 20 日に製品の外観写真と質問票を送付し

た。2015 年 2 月から 3 月の間に 3 度催促を行い、2015 年 3 月 30 日に回答を得た。

C. 結果

C-1. 購入対象サイト

B-2 の検索ワードで全数検索した結果、日本語サイトは全 67 サイト、英語サイトは全 76 サイトあつた。B-2 の条件 1) ～3) により抽出したサイトから製品を購入した。購入したどのサイトからも処方箋の要求はなかつた。

購入対象サイトの選択方法により抽出された 29 サイトのうち 25 サイトより製品を購入した。購入しなかつた 4 サイトについて説明する。

- 1) 一見サイトは異なるが、購入画面は同じだった（1 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（1 サイト）。
- 3) サイトに問題があり、クレジット会社の判断で代金引き落としの手続きが停止した（1 サイト）。
- 4) 代金振り込み後に、商品の在庫がなく返金すると連絡があつた（1 サイト）。返金のために口座番号を要求されたため、口座振り込みではなく現金書留を希望したところ、承諾はしたものの再び口座番号を要求された。メールの文面の日本語が不自然だったため、現金書留を理解していない可能性があり、表現を変えて再度現金書留を希望したが、返信が来なくなつた。何度も返金の件でのメールの返信を希望したが返信はなく、2014 年 4 月 23 日にサイトを確認したところ消滅していた。よってこのサイトからは結局返金されなかつた。

購入した 25 サイトを、B-2 の条件ごとに説明する（表 3）。

- 1) 日本語サイト 67 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 20 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：16 サイト、住所の記載がないサイト：3 サイト、責任者名の記載がないサイト：1 サイトだった。責任者名、住所については表 5 に示す。

- 2) 日本の医薬品を逆輸入しているとされるサイトとして、サイト 25 がある。サイト 25 のホームページのシアリスの紹介には「メーカー：日本新薬=日本イーライリリー」と書かれており、日本市場向けのシアリスを逆輸入しているということが分かる。逆輸入が確実であるのはサイト 25 のみである。
- 3) 未承認規格を販売しているのは 5 サイトだった。未承認規格としては、50 mg 錠、100 mg 錠、300 mg 錠があった。

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 25 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 2 サイト（4.0%）だった。

代表者氏名又は責任者氏名が記載されているのは 6 サイト（24.0%）、事業者名称又は氏名が記載されているのは 11 サイト（44.0%）、住所が記載されているのは 8 サイト（32.0%）、電話番号が記載されているのは 14 サイト（56.0%）、販売価格が記載されているのは 25 サイト（100.0%）、送料が記載されているのは 23 サイト（92.0%）、代金の支払い時期が記載されているサイトは 9 サイト（36.0%）、製品の引渡時期が記載されているサイトは 23 サイト（92.0%）、代金の支払い方法が記載されているのは 24 サイト（96.0%）、返品の特約に関する事項が記載されているサイトは 24 サイト（96.0%）だった。

また、薬事法関連の記載項目について B-3 および表 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 25 サイト中 15 サイト（60.0%）であった。「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。医薬品の製品名の記載、製品を明らかに判別できる写真の掲載はそれぞれ 25 サイト（100.0%）、20 サイト（80.0%）であった。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 18 サイト（72.0%）、24 サイト（96.0%）、17 サイト（68.0%）であった。

個人輸入に関する記載は 14 サイト（56.0%）であった。個人輸入代行に関する記載があるサイトも含めた。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 14 サイト（56.0%）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があるサイトもあった。また、「在庫数量の範囲内にてお買い求めいただけます。」や「原則として制限なし。」という記載は含めなかった。

薬事法に関して記載していたサイトは 7 サイト（28.0%）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 4 サイト、「薬の服用方法、成分、効能、副作用についてのご質問については、薬事法の規定により、弊社は一切お答えできません。」と記載されていたのが 2 サイト、「当サイトは薬事法を遵守しており、不特定多数の方もしくは自身の意思で検索されない方の個人輸入代行はいたしません。」と記載されていたのが 1 サイトだった。

C-3. 入手製品

入手した製品の規格は 20 mg、50 mg、100 mg および 300 mg であり、注文数がそれぞれ 23 製品、4 製品、5 製品、および 1 製品の計 33 製品であったのに対し、分割して発送された製品があったため、最終的にそれぞれ 36 製品、3 製品、5 製品および 1 製品の計 45 製品を入手した（表 5）。包装形態は、ジップロックにはいったバラが 3 製品、PTP シートのみが 10 製品、ボックス（中は PTP シート）タイプが 22 製品、ボトルタイプが 10 製品だった。記載されている製品名は全て Cialis であったが、記載がないものもあった。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。

承認規格（20 mg）のシアリス 1 錠あたりの価格の最高値は 3863.3 円で、最安値は 381.3 円で、平均 1622.7 ± 772.8 円であった。

真正品のシアリス（20 mg）1 錠あたりの価格の最高値は 3863.3 円、最安値は 1221.9 円で、平均 2013.9 ± 853.9 円であった。模造品のシアリス（20 mg）1 錠あたりの価格の最高値は 1775.0 円、最安値は 975.0 円で、平均 1396.7 ± 219.6 円であった。真正品と模造品のシアリス（20 mg）1 錠あたりの価格を比較すると、真正品は、模造品に比べて、有意に高価であった（Student's t-test, $p < 0.05$ 図 2.）。未承認規格のシアリス 1 錠あたりの価格の最高値は 1458.3 円、最安値は 290.7 円であった。また、真正性不明のシアリス（20 mg）1 錠あたりの価格の最高値は 3330.0 円、最安値は 381.3 円で、平均 1615.9 ± 1477.4 円であった。

さらに包装形態ごとに、シアリス 1 錠あたりの価格を算出した。

真正性が不明である 20 mg バラのシアリスは 2 製品あり、1 錠あたりの価格の最高値は 383.3 円、最安値は 381.3 円であった。

真正性が不明である 20 mg PTP シートタイプ 1 のシアリス 1 製品の 1 錠あたりの価格は 2368.8 円であった。模造品である 20 mg PTP シートタイプ 2 のシアリス 1 錠あたりの価格の最高値は 1775.0 円、最安値は 1303.3 円で、平均 1498.4 ± 128.7 円であった。

真正品である 20 mg ボックスタイプ 1、2 のシアリス 1 錠あたりの価格の最高値は 2067.2 円、最安値は 1221.9 円で、平均 1705.6 ± 277.4 円であった。模造品である 20 mg ボックスタイプ 3、4 のシアリス 1 錠あたりの価格の最高値は 1200.0 円、最安値は 975.0 円で、平均 1091.7 ± 112.7 円であった。ボックスタイプのシアリス（20 mg）真正品は、模造品に比べて、有意に高価であった（Welch's t-test, $p < 0.01$ ）。

20 mg ボトルタイプ 1、2 のシアリス 1 錠あたりの価格はそれぞれ 3863.3 円、3330.0 円であった。

シアリス 50 mg の 1 錠あたりの価格の最高値は 350.0 円、最安値は 290.7 円で、平均 315.2 ± 26.2 円であった。

シアリス 100 mg の 1 錠あたりの価格の最高値は 1458.3 円、最安値は 366.7 円で、平均 630.3 ± 468.7 円であった。

シアリス 300 mg の 1 錠あたりの価格は、293.3 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 4）。振込先 1 への振り込みの際に、「別のサイトでも同じものを購入して

いるがどのサイトで購入するのか」といった内容のメールが届いたが、すべて購入したい旨を伝えたところ全て購入することができた。振込先が振込先 1 であった 7 サイトから購入した製品は全て PTP シートタイプ 2 であり、偽造品だった。

C-6. 運送

運送は、国際特殊通常書留便、EMS 便、佐川急便、日通航空、国内郵便の 5 種類であった。国際特殊書留便で届いたものが最も多く 18 便、EMS 便で届いたものは 11 便、佐川急便で届いたものは 2 便、日通航空で届いたものは 2 便、国内郵便で届いたものは 1 便であった。佐川急便で届いたものは千葉からの発送となっているが、サイトには EMS 便発送と記載されている。そこで佐川急便のサイトで追跡したところ、EMS 便で千葉に届き、千葉から名古屋まで佐川急便で郵送されていた。日通航空で届いたものは成田空港からの発送となっているが、送り主住所はアメリカである。また切手を貼り国内郵便で発送されたものが 1 便あった。

C-7. 入手製品の包装観察と真正性

真正性調査は、製造販売業者である Eli Lilly and Company の真贋判定を行っている米国本社に依頼し、包装写真と質問票を送付した。回答は、製品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³⁾。」との回答を得た。

バラで届いた製品は、全てジップロックに入っていた (図 3)。注文単位がボトルであったサイト 13 とサイト 14 において注文した製品であった。シアリスとは異なる製品のボックスの中にジップロックにはいったバラのシ

アリスがはいっており、1 つの郵便の中に 2 箱はいっていた。1 箱には 30 錠入りのジップロックが 2 袋、別の 1 箱には 30 錠入りのジップロックが 1 袋はいっていた。また、サイト 20 は注文単位がバラであったが、ボトルとバラの組み合わせで届いた。バラの 20 mg 製剤は外箱や添付文書がないため、真正性は不明との回答を得た。100 mg 製剤は未承認規格なので模造品であるとの回答を得た。

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、2 つのタイプに分類できた (図 4)。PTP シートタイプ 1 は日本語、PTP シートタイプ 2 は英語で表記されていた。また、PTP シートタイプ 2 で届けられた製品は、注文単位が錠数であった 5 サイト、注文単位がボックスであった 3 サイト、注文単位がボトルであった 1 サイトにおいて注文した製品であった。PTP シートタイプ 1 は、PTP シートへの記載や説明書が日本語のため米国本社において解説できず真正性は不明との回答を得た。PTP シートタイプ 2 は模造品との回答を得た。

ボックスタイプは、メーカー名のシールの有無、点字の有無、印刷の色調の違いにより、4 つのタイプに分類できた (図 5)。それぞれの中に入っていた PTP シートも、大きさやデザインの違いにより、4 つのタイプに分類できた。ボックスタイプ 3、4 の中の PTP シートは PTP シートタイプ 2 と同じ大きさであったが、ボックスタイプ 1、2 の中の PTP シートは PTP シートタイプ 2 より小さかった。ボックスタイプ 1、2 は真正品であり、ボックスタイプ 3、4 は模造品との回答を得た。ボックスタイプ 3 には、ロット番号や使用期限が外箱と中の PTP シートで異なり、かつ PTP シートに示されている使用期限が 2013 年 8 月と購入時に既に期限切れである製品があった。また、異なる商品のボックスの中にシアリスのボックスが入っていたものがあった (図 6)。違う商品が届いたとサイトに連絡したところ中はシアリスであるとの返事があり、中を確認

認したところ実際にシアリスであった。異なる商品のボックスの中に入っていたのはボックスタイプ3または4であり、サイト13から3便、サイト14から1便、サイト17から2便、発送元サイト不明2便の合計8便あった。8便中発送元サイトが不明である2便のみが税関で差し止めになり、製造販売業者であるEli Lilly and Companyからの同意書を税関に提出し入手した。

ボトルタイプは、2つのタイプに大きく分けられた。タイプ1は、外箱と内ボトルに製品名称が印刷されていた(図7)。ボトルタイプ1のうち、50 mg 製剤と100 mg 製剤間で、ボトル形状は似ていたが、パッケージとラベルのデザインが異なっていた。50 mg 製剤は1サイトから入手され、外箱にもボトルにもロット番号や使用期限の表示がなかった。100 mg 製剤は2サイトから入手され、それぞれ印刷の色調が異なっていた。1つはボトルにロット番号と使用期限が表示されていたが、もう1つは外箱にもボトルにも表示がなかった。ボトルタイプ2は、外箱はなく、製品名称などが印刷されていない透明なボトルであった(図8)。50 mg 製剤と100 mg 製剤間で、ボトル形状に大きな違いは認められなかった。ボトルタイプ1は、20 mg 製剤は真正品であり、50 mg 製剤、100 mg 製剤および300 mg 製剤は未承認規格なので模造品であるとの回答を得た。ボトルタイプ2は、20 mg 製剤の真正性は不明であるとの回答を得た。50 mg 製剤および100 mg 製剤は未承認規格なので模造品であるとの回答を得た。未承認規格である50 mg、100 mg および300 mg 製剤の包装は、すべてボトルタイプであった。これらの規格は、正規品の製造販売業者であるEli Lilly and Companyが製造していないことから模造品であることが明らかである。真正性調査においても、未承認規格であることから模造品であるとの回答が得られた。

発注錠数と入手錠数が異なるものがあった。サイト13からは30錠発注したが、おまけで

30錠送ったとの連絡があったため60錠届いている。またサイト13とサイト14からはボックスとバラが届いているが、真正性が不明であるバラの製品について2サイトから知らされた郵便の追跡番号が同じだったため、サイト13とサイト14が同じ郵便で送ってきたことが分かった。同じ会社なのかとメールで問い合わせたところ、「担当は違うが、銀行口座は同じなので、商品と一緒に発送した」との回答を得た。また、サイト13には、ボックスタイプを32錠(4錠/箱8箱)発注したが実際は48錠(4錠/箱12箱)届いた。サイト14には、ボックスタイプを32錠(4錠/箱8箱)発注したが実際は16錠(4錠/箱4箱)届いた。サイト13およびサイト14から届いた製品はボックスタイプ3またはタイプ4であり、模造品との回答を得た。

また、サイト21とサイト23からは同じ郵便で届いたため問い合わせたところ、「サイト21とサイト23は協力している」との回答を得た。よって、サイト21とサイト23から入手した50mg製剤および100 mg 製剤は区別が不可能であったが、どちらも未承認規格なので模造品である。

また、購入画面に「3日以内に銀行振り込みをすれば15%増量する」と表示された製品について、注文数に加えてボーナスとして6-8錠程度の注文規格のシアリスがプラスチックバッグに入れられ同封されていた。ボーナスとして追加された製品も含め全てPTPシートタイプ2であり、模造品であるとの回答を得た。

C-8. 購入サイトと真正性

入手した製品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32製品、日本市場向け医薬品を逆輸入して販売しているサイトが1製品、いずれの国でも未承認の規格を販売している

サイトが 11 製品、購入サイト不明が 3 製品だった。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 32 製品について、9 製品が真正品、20 製品が模造品および 3 製品が真正性不明との回答を得た。日本市場向け医薬品を逆輸入して販売しているサイトから入手した 1 製品は真正性が不明との回答を得た。いずれの国でも未承認の規格を販売しているサイトから入手した 11 製品および購入サイト不明の 3 製品は模造品との回答を得た。

C-9. 説明書

説明書は、バラには入っていなかった。PTP シートタイプ 1 には入っていたがタイプ 2 には入っていなかった。ボックスタイプには全て入っていた。ボトルタイプ 1 には入っていたが、タイプ 2 は 20 mg 製剤のみ入っていた。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。

真正性が不明である PTP シートタイプ 1 の説明書は日本語で、以下の項目について記載されていた。

- ・ 警告
 - ・ 禁忌
 - ・ 効果・効能
 - ・ 用法・用量
 - ・ 使用上の注意
 - ・ 薬物動態
 - ・ 臨床成績
 - ・ 薬効薬理
 - ・ 有効成分に関する理科学的知見
 - ・ 包装
 - ・ 主要文献及び文献請求先
 - ・ 発売元
 - ・ 製造販売元
- 真性品であるボックスタイプ 1、2 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、シアリスについて、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 3、4 の説明書は英語で、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
- ・ シアリス 100mg (50mg、20mg) の説明
 - 1、シアリスについて、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

真性品であるボトルタイプ 1 の 20mg 製剤には、英語の説明書と、日本語の簡単な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

日本語の説明書

- ・使用方法
- ・副作用
- ・注意事項

模造品であるボトルタイプ 1 の 50mg 製剤の説明書は英語で、以下の項目について記載されていた。

- 1、シアリスとは、適応
- 2、ご使用前に
- 3、使用方法
- 4、起こりうる副作用
- 5、保存方法
- 6、その他の情報

模造品であるボトルタイプ 1 の 100mg 製剤の説明書は英語で、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、シアリスとは、適応
- 2、ご使用前に
- 3、使用方法
- 4、起こりうる副作用
- 5、保存方法
- 6、その他の情報

模造品であるボトルタイプ 1 の 300mg 製剤の説明書は英語、中国語、ロシア語、韓国語、日本語の 5 か国語で、以下の項目について記載されていた。

- ・効果・効能
- ・対象集団
- ・注意
- ・投与量
- ・保管
- ・製造年月日

真正性が不明であるボトルタイプ 2 の 20mg 製剤の説明書は日本語で、以下の項目

について記載されていた。

- ・用法
- ・副作用
- ・注意事項
- ・保管方法

真正品と模造品の説明書を比較したところ、模造品に特徴的な記載等は見られなかった。

C-10. 製造国

製造販売業者である Eli Lilly and Company からは、「シアリスは スペイン、ブラジル、プエルトリコの 3 都市で製造している。最終包装は世界中で行われている³⁾。」との回答を得た。

入手した製品の製造国は、スペイン 8 製品 (17.8%)、イギリス 16 製品 (35.6%)、アメリカ 1 製品 (2.2%)、日本 1 製品 (2.2%)、記載なし 19 製品 (42.2%) の 4 カ国である。

承認規格 (20mg) 製剤において発送国を調べると、真正性不明であるバラは記載がなかった。PTP シートのみで届いたものは、真正性不明であるタイプ 1 は日本、模造品であるタイプ 2 は記載がなかった。ボックスタイプは、真正品であるタイプ 1 や 2 はスペイン、模造品であるタイプ 3 や 4 はイギリスだった。ボトルタイプは、真正品であるタイプ 1 はアメリカで、真正性不明であるタイプ 2 は記載がなかった。

未承認規格の模造シアリスの製造国は、イギリスまたは記載がなかった。

C-11. 発送国

発送国は、アメリカ 2 製品 (4.4%)、シンガポール 9 製品 (20.0%)、中国 23 製品 (51.1%)、日本 2 製品 (4.4%)、香港 9 製品 (20.0%) の 5 カ国である (表 6)。

承認規格 (20mg) 製剤において発送国を調

べると、真正性不明であるバラは中国から発送されていた。PTP シートのみで届いたものは、真正性不明であるタイプ 1 はシンガポール、模造品であるタイプ 2 は香港から発送されていた。ボックスタイプは、真正品であるタイプ 1 や 2 はシンガポール、模造品であるタイプ 3 や 4 は中国から発送されていた。ボトルタイプは全てアメリカから発送されていた。

未承認規格の模造シアリスは、日本または中国から発送されていた。

D. 考察

D-1. サイトの信頼性

C-1 の、購入対象サイトの選択方法によって抽出されたサイトのうち購入しなかった 4 サイトについて考察する。

異なる 2 サイトだが購入画面になると同じサイトになるものがあり、当該サイトでは同一製品が取り扱われており、価格も同じであったため、サイト運営者が同じであると考えられた。

クレジット会社から代金の引き落としができなかったサイトが 1 件あったが、クレジット会社にその理由を尋ねたところ、過去に問題があったサイトであるため支払い手続きを停止したとの回答が得られた。クレジット会社による対応がなければ、トラブルに巻き込まれていた可能性がある。安易な個人輸入の利用により、情報セキュリティシステム等が整備されていない環境でクレジットカードを使用し、その情報を自ら漏洩する可能性があることに注意が必要である。

返金されなかったサイトについて、インターネットを介した個人輸入では連絡手段が限られるため、今回のように連絡が取れなくなってしまった住所不特定サイトの場合返金の手段はない。このような悪質なサイトも存在することから、医薬品に限らずインターネッ

トを介した製品の個人輸入には注意が必要である。

また、製品を購入後、振込をする前にボトルタイプは在庫なしとの連絡があり、ボックスタイプのみの代金を振り込んだサイトがあった。

D-2. 未承認規格の製品

日本で承認をうけていない規格は、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る。シアリスにおいては、正規の規格を大幅に上回る製品（50 mg 錠、100 mg 錠および 300 mg 錠）が流通しており、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。

D-3. 購入価格

シアリス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ため、無作為に選んだ病院のホームページで確認したところ 1 錠あたりの価格は 20 mg 錠で 2,000 円程度であった。今回入手したシアリスの平均価格の方が安く、個人輸入を利用して購入した方が、シアリスを安く入手できる可能性が示唆された。しかし価格に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真正品のほうが高くなる可能性もある。また、真正品の価格のばらつきが大きく購入者の金銭的負担には大きな差が生じるため、購入者はどのサイトで購入するのかを十分に吟味する必要がある（図 2）。本研究で入手したシアリスのうち、真正性が確認された製品において、真正品は模造品に比べて有意に高価であることが示された。また、極端に価格が安い製品は模造品か真正性不明の製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）。

D-4. 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。これらのサイトは振込先同じでも価格が異なる理由を調べる必要がある。外観観察では違いが見られなかったため、その他の試験によって同等性を確認する必要がある。

D-5. 入手製品の包装と真正性

入手した製品のうち、バラのものは 3 製品あった。1 製品は未承認規格のため模造品であり、残りの 2 製品は真正性が不明である。この 2 製品は同じ郵便で届き、また違う製品の箱にはいていた。シアリスと異なる製品の中にシアリスの箱が入っていたボックスタイプの製品は模造品であったため、バラで届いた 2 製品も模造品として税関で差し止めになるのを防ぐために違う包装で届いたのではないかと考えられる。

ボックスタイプのものは 4 種類あり、そのうち 2 種類が模造品であった。シアリスと異なる製品の中にシアリスの箱が入っていたものについては、ボックスタイプ 3 か 4 であり模造品であった。よって外箱の偽装により、税関の差し止めを回避できるよう工夫しているものと考えられた。

ボトルタイプの 20 mg 製剤については、2 製品届いた。1 製品はブランドボトルに入っており真正品で、もう 1 製品は半透明なボトルに入っており、真正性は不明である。

未承認規格（50 mg、100 mg および 300 mg）の包装形態は、すべてボトルタイプであった。しかし 36 錠発注した 100 mg 錠は、30 錠入り

ボトルと 6 錠入りのバラで届いた。

真正性調査の結果、個人輸入したシアリスには模造品が混在することが明らかとなった。

D-6. 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 32 製品は、真正品、模造品または真正性不明であった。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製品には模造品が存在することが明らかとなった。また、いずれの国でも未承認の規格を販売しているサイトから入手した 11 製品は模造品であったことから、いずれの国でも未承認の規格を販売しているサイトは模造品を取り扱っていることが分かった。このようなサイトでは、シアリス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。

D-7. 製造国

製造販売業者である Eli Lilly and Company から、スペイン、ブラジルおよびプエルトリコで製造しているということ、スペインで製造された製品について全て真正品であると回答が得られたことから、製造国がスペインと記載されているサンプルは真正品である可能性が高いと考えられる。また、模造品および未承認規格の製品は全て製造国がイギリスと記載されており、製造販売業者のいう製造国と異なる。しかし、真正品である 20mg 製剤のボトルタイプ 1 のラベルに記載してある住所はアメリカであったように、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-8. 発送国

香港、中国、日本から発送される製品に模造品が混在する可能性は示唆されたが、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-9. 保健衛生上の問題点

バラ、PTP シートタイプ 2 およびボトルタイプ 2 に関しては、説明書が入っていなかったため製品の詳細や使用期限が不明である。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。

ボトルタイプ 1 の未承認規格の製品の中には、外箱にもボトルにもロット番号や使用期限が表示されていないものがあった。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ただけでも使用してしまう可能性がある。またボトルタイプ 2 は、バラ錠のボトル製品であり専用のボトルにはいっていなかったことから、錠剤を誰が詰め替えたのかが明確でないため、不衛生である。また錠剤の詳細が不明確なので、何が入っているかが分からない。

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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

吉田直子, 身近に迫る偽造医薬品, Nikkei Drug Information 2015.04 029-032

2. 学会発表

吉田直子, 医薬品の品質管理に貢献する分析-偽造医薬品鑑別における分析手法の活用-, Matching HUB Kanazawa 2015, 金沢, 2015 年 2 月.

3. インタビュー記事

吉田直子, バイアグラ 抗肥満薬 抗がん剤 ニセ薬で死亡例も! 週間朝日 2014.10.24. 130-131

H. 謝辞

製品の入手、真正性調査の遂行にあたりましては、日本イーライリリー株式会社ならびにイーライリリー・アンド・カンパニーより多大なご協力を賜りました。ここに深甚なる感謝の意を表します。

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する方へ」
[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/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) Eli Lilly and Company より眞田宛てに e-mail にて真正性の回答 2015 年 3 月 30 日

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 (24.0)
事業者名称又は氏名	11 (44.0)
住所	8 (32.0)
電話番号	14 (56.0)
販売価格	25 (100.0)
送料	23 (92.0)
代金の支払時期	9 (36.0)
製品の引渡時期	23 (92.0)
代金の支払方法	24 (96.0)
返品の特約に関する事項	24 (96.0)

n=25 サイト

表 2. 個人輸入代行サイトの記載事項(薬事法関連)

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	15 (60.0)
個人輸入に関する記載	14 (26.0)
購入数量の制限に関する記載	14 (26.0)
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	25 (100.0)
製品名	25 (100.0)
製品の写真	20 (80.0)
用法・用量	18 (72.0)
効能・効果	24 (96.0)
副作用	17 (68.0)

n=25 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	20
住所と責任者名の両方の記載がないサイト	16
住所の記載がないサイト	1
責任者名の記載がないサイト	3
日本市場向けの医薬品を逆輸入して販売しているサイト	1
いずれの国でも未承認の規格を販売しているサイト	5
計	25

n=25 サイト

表 4. 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 3	7
	サイト 4	
	サイト 7	
	サイト 8	
	サイト 9	
	サイト 16	
	サイト 19	
振込先 2	サイト 13	3
	サイト 14	
	サイト 17	
振込先 3	サイト 23	2
	サイト 24	

表 5. 製品概要と真正性

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 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	真正性
1	1	01-20-B1-SG-32	Cialis	20	B1	西 ^{※2}	星 ^{※2}	なし	なし	a ^{※3}	真正品
2	2	02-20-B1-SG-32	Cialis	20	B1	西 ^{※2}	星 ^{※2}	なし	なし	a ^{※3}	真正品
3	3	03-20-A2-HK-36	Cialis	20	A2	なし	香港	なし	なし	a ^{※3}	模造品
4	4	04-20-A2-HK-36	Cialis	20	A2	なし	香港	なし	なし	a ^{※3}	模造品
5	5	05-20-B1-SG-28	Cialis	20	B1	西 ^{※2}	星 ^{※2}	なし	米 ^{※2}	a ^{※3}	真正品
6	5	05-20-B1-SG-4	Cialis	20	B1	西 ^{※2}	星 ^{※2}	なし	米 ^{※2}	a ^{※3}	真正品
7	6	06-20-B1-SG-32	Cialis	20	B1	西 ^{※2}	星 ^{※2}	なし	なし	a ^{※3}	真正品
8	7	07-20-A2-HK-38	Cialis	20	A2	なし	香港	なし	なし	a ^{※3}	模造品
9	8	08-20-A2-HK-38	Cialis	20	A2	なし	香港	なし	なし	a ^{※3}	模造品
10	9	09-20-A2-HK-36	Cialis	20	A2	なし	香港	なし	なし	a ^{※3}	模造品
11	10	10-20-A2-HK-40	Cialis	20	A2	なし	香港	なし	なし	a ^{※3}	模造品
12	11	11-20-B2-SG-28	Cialis	20	B2	西 ^{※2}	星 ^{※2}	なし	米 ^{※2}	a ^{※3}	真正品
13	11	11-20-B2-SG-4	Cialis	20	B2	西 ^{※2}	星 ^{※2}	なし	米 ^{※2}	a ^{※3}	真正品
14	11	11-20-C1-USA-30	Cialis	20	C1	米 ^{※2}	米 ^{※2}	なし	米 ^{※2}	a ^{※3}	真正品
15	12	12-20-B1-SG-32	Cialis	20	B1	西 ^{※2}	星 ^{※2}	FK	なし	a ^{※3}	真正品
16	13	13-20-D1-CN-60	なし	20	D1	なし	中国	FK	なし	a ^{※3}	不明
17	13	13-20-B4-CN-8-1	Cialis	20	B4	英 ^{※2}	中国	FK	なし	a ^{※3}	模造品
18	13	13-20-B4-CN-8-2	Cialis	20	B4	英 ^{※2}	中国	FK	なし	a ^{※3}	模造品
19	13	13-20-B4-CN-16-3	Cialis	20	B4	英 ^{※2}	中国	FK	なし	a ^{※3}	模造品
20	13	13-20-B4-CN-16-4	Cialis	20	B4	英 ^{※2}	中国	FK	なし	a ^{※3}	模造品
21	14	14-20-D1-CN-30	なし	20	D1	なし	中国	なし	なし	a ^{※3}	不明
22	14	14-20-B4-CN-16-1	Cialis	20	B4	英 ^{※2}	中国	なし	なし	a ^{※3}	模造品
23	15	15-20-A2-HK-30	Cialis	20	A2	なし	香港	なし	なし	a ^{※3}	模造品

^{※1}A1, PTP シートタイプ 1 ; A2, PTP シートタイプ 2 ; 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 ; B4, ボックスタイプ 4 ; C1, ボトルタイプ 1 ; C2, ボトルタイプ 2 ; D1, バラ。

^{※2}西, スペイン ; 米, アメリカ ; 英, イギリス ; 星, シンガポール ; 尼, インドネシア

^{※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, 日本市場向けの医薬品を逆輸入して販売している ; 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. 製品概要と真正性（続き）

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 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	真正性
24	16	16-20-A2-HK-40	Cialis	20	A2	なし	香港	なし	なし	a ^{※3}	模造品
25	17	17-20-B3-CN-8-1	Cialis	20	B3	英 ^{※2}	中国	なし	なし	a ^{※3}	模造品
26	17	17-20-B3-CN-8-1-1	Cialis	20	B3	英 ^{※2}	中国	なし	なし	a ^{※3}	模造品
27	17	17-20-B4-CN-4-2	Cialis	20	B4	英 ^{※2}	中国	なし	なし	a ^{※3}	模造品
28	17	17-20-B4-CN-4-3	Cialis	20	B4	英 ^{※2}	中国	なし	なし	a ^{※3}	模造品
29	17	17-20-B3-CN-8-4	Cialis	20	B3	英 ^{※2}	中国	なし	なし	a ^{※3}	模造品
30	17	17-20-B4-CN-8-5	Cialis	20	B4	英 ^{※2}	中国	なし	なし	a ^{※3}	模造品
31	18	18-20-A2-HK-38	Cialis	20	A2	なし	香港	なし	なし	a ^{※3}	模造品
32	19	19-20-C2-USA-30	なし	20	C2	なし	米 ^{※2}	なし	なし	a ^{※3}	不明
33	20	20-100-C1-JPN-30	Cialis	100	C1	英 ^{※2}	日本	なし	日本、尼 ^{※2}	c ^{※3}	模造品 ^{※4}
34	20	20-100-D1-JPN-6	なし	100	D1	なし	日本	なし	日本、尼 ^{※2}	c ^{※3}	模造品 ^{※4}
35	21	21-300-C1-CN-30	Cialis	300	C1	英 ^{※2}	中国	KM	日本	c ^{※3}	模造品 ^{※4}
36	21	21-100-C2-CN-30	なし	100	C2	なし	中国	KM	日本	c ^{※3}	模造品 ^{※4}
37	21	21-50-C2-CN-30	なし	50	C2	なし	中国	KM	日本	c ^{※3}	模造品 ^{※4}
38	22	22-100-C1-CN-30	Cialis	100	C1	なし	中国	SH	日本	c ^{※3}	模造品 ^{※4}
39	22	22-50-C1-CN-30	Cialis	50	C1	なし	中国	SH	日本	c ^{※3}	模造品 ^{※4}
40	23	21-100-C2-CN-30	なし	100	C2	なし	中国	IK	中国	c ^{※3}	模造品 ^{※4}
41	23	21-50-C2-CN-30	なし	50	C2	なし	中国	IK	中国	c ^{※3}	模造品 ^{※4}
42	24	24-100-C2-CN-30	Cialis	100	C2	なし	中国	KA	日本	c ^{※3}	模造品 ^{※4}
43	24	24-50-C2-CN-30	Cialis	50	C2	なし	中国	KA	日本	c ^{※3}	模造品 ^{※4}
44	25	25-20-A1-SG-4	Cialis	20	A1	日本	星 ^{※2}	MK	星 ^{※2}	b ^{※3}	不明
45	不明	0-20-B4-CN-8-1	Cialis	20	B4	英 ^{※2}	中国	なし	なし	-	模造品
46	不明	0-20-B4-CN-8-2	Cialis	20	B4	英 ^{※2}	中国	なし	なし	-	模造品
47	不明	0-20-B4-CN-16-3	Cialis	20	B4	英 ^{※2}	中国	なし	なし	-	模造品

^{※1}A1, PTP シートタイプ 1 ; A2, PTP シートタイプ 2 ; 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 ; B4, ボックスタイプ 4 ; C1, ボトルタイプ 1 ; C2, ボトルタイプ 2 ; D1, バラ.

^{※2}西, スペイン ; 米, アメリカ ; 英, イギリス ; 星, シンガポール ; 尼, インドネシア

^{※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, 日本市場向けの医薬品を逆輸入して販売している ; 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 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 (4.4)	1	0	1
シンガポール	9 (20.0)	8	0	1
中国	23 (51.1)	0	21	2
日本	2 (4.4)	0	2	0
香港	9 (20.0)	0	9	0

n=45 製品

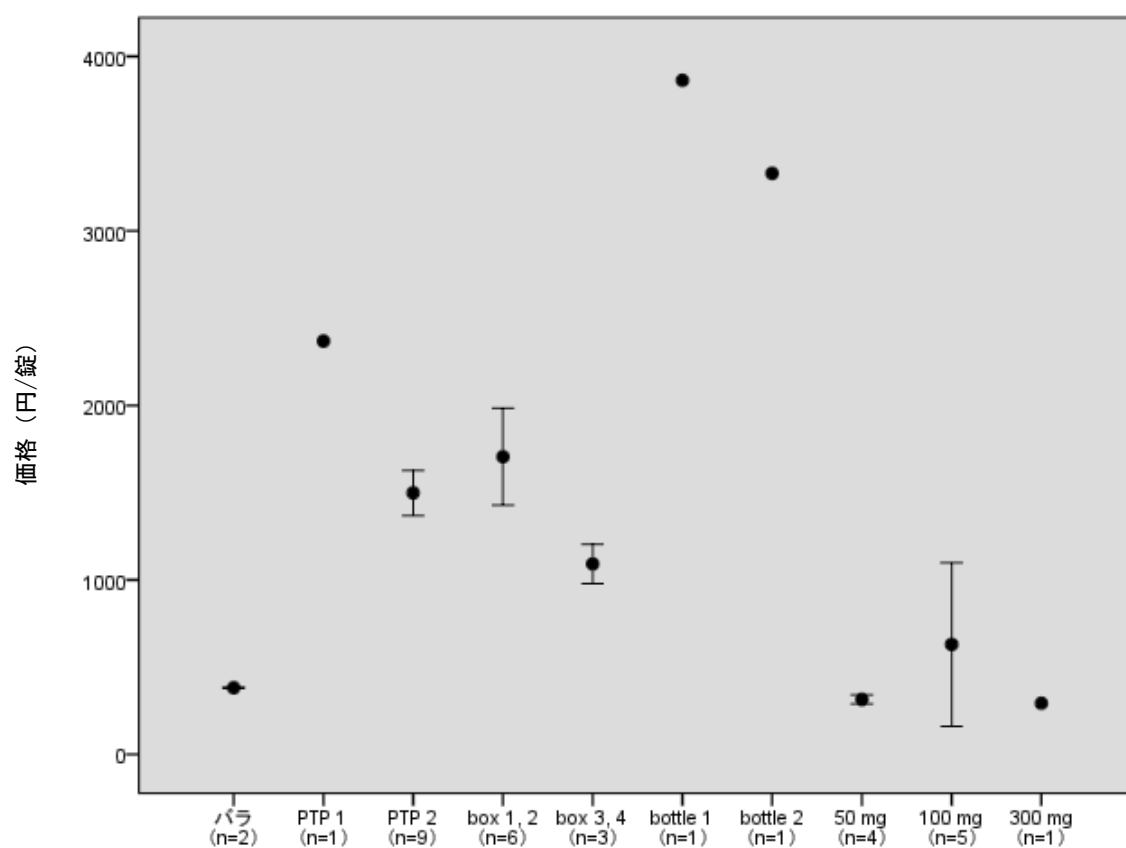


図 1. シアリス 1 錠あたりの平均価格 ($\text{mean} \pm \text{SD}$, 送料・手数料を含む) : 包装形態での比較

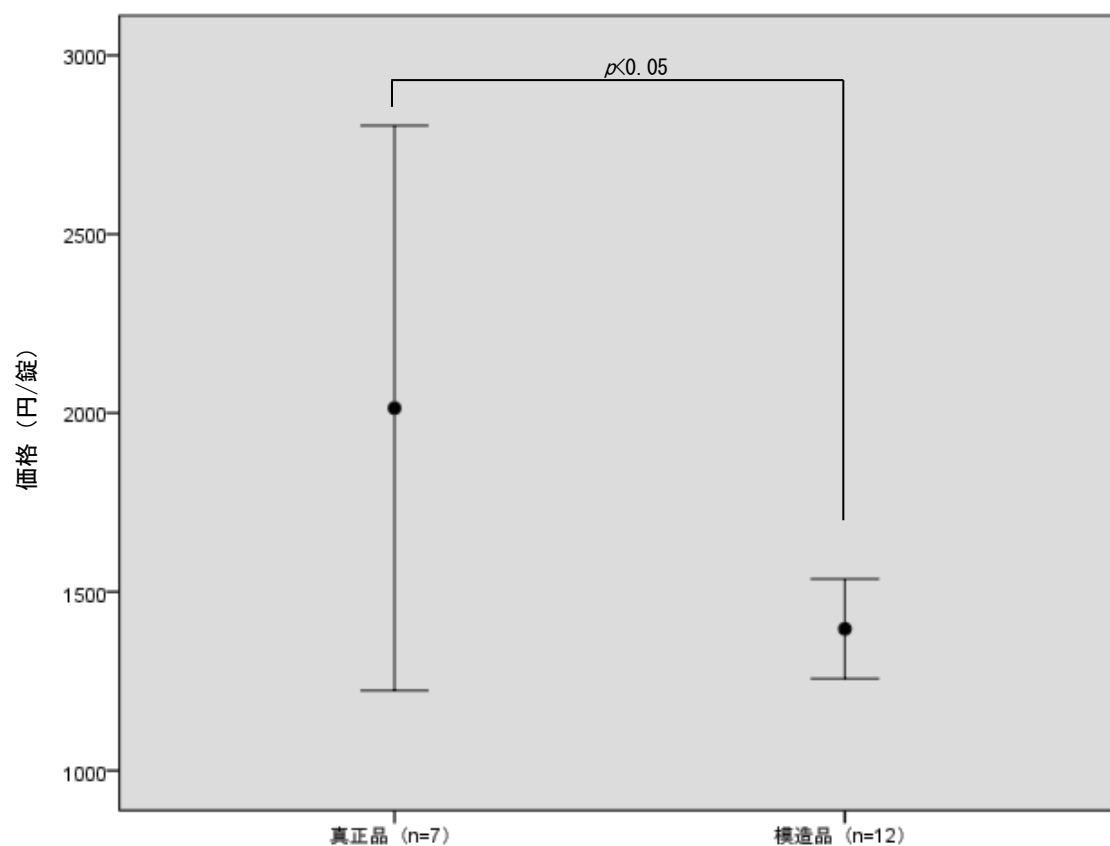


図 2. シアリス（20mg）1錠あたりの平均価格（mean±SD，送料・手数料込み）：真正品と模造品での比較 (Student's t-test)



図 3. バラで届いた製品（14-20-D1-CN-30：真正性不明）



図 4-1. PTP シートのみで届いた製品：PTP シートタイプ 1
(25-20-A1-SG-4：真正性不明)



図 4-2. PTP シートのみで届いた製品：PTP シートタイプ 2
(04-20-A2-HK-36：模造品)



図 5-1. ボックスタイプの製品：ボックスタイプ 1 (06-20-B1-SG-32 : 真正品)



図 5-2. ボックスタイプの製品：ボックスタイプ 2 (11-20-B2-SG-28 : 真正品)



図 5-3. ボックスタイプの製品：ボックスタイプ 3 (17-20-B3-CN-8-4 : 模造品)



図 5-4. ボックスタイプの製品：ボックスタイプ 4 (17-20-B4-CN-8-5 : 模造品)



図 6. 異なる製品の箱に入っていたボックスタイプのシアリス
(17-20-B3-CN-8-4：模造品)



図 7-1. ボトルタイプ 1 のシアリス (11-20-C1-USA-30 : 真正品)



図 7-2. ボトルタイプ 1 のシアリス (20-100-C1-JPN-30 : 模造品 (未承認規格))



図 7-3. ボトルタイプ 1 のシアリス (22-100-C1-CN-30 : 模造品 (未承認規格))



図 7-4. ボトルタイプ 1 のシアリス（22-50-C1-CN-30：模造品（未承認規格））



図 8-1. ボトルタイプ 2 のシアリス (19-20-C2-USA-30 : 真正性不明)



図 8-2. ボトルタイプ 2 のシアリス (24-50-C2-CN-30 : 模造品 (未承認規格))



図 8-3. ボトルタイプ 2 のシアリス (24-100-C2-CN-30 : 模造品 (未承認規格))

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

個人輸入フルコナゾール製剤の真正性と品質に関する調査

分担研究者 吉田 直子（金沢大学医薬保健研究域薬学系）
研究協力者 坪井 宏仁（金沢大学医薬保健研究域薬学系）
大西 美宇（金沢大学医薬保健研究域薬学科）

研究要旨

【目的】フルコナゾール製剤は抗真菌薬としての適応があるが、インターネット上で女性用バイアグラと騙って販売されることがある。また、Diflucan®100mg 錠の模造品が韓国で発見された。本研究ではインターネット上に流通するフルコナゾール製剤製剤を対象として、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】インターネット上の個人輸入代行サイトを介してフルコナゾール製剤を購入した。観察試験として、個人輸入代行サイト上の記載事項、発送形態および入手した製品の外観を観察した。真正性調査として、製品の真正性、製造販売業者の合法性を調査した。また、品質試験として製品に記載された局方に準じた確認試験、含量試験、含量均一性試験および溶出試験を行った。さらに、ラマン散乱分析により、非破壊的な正規品と模造品の異同識別を試みた。真正品および模造品の価格を比較した。

【結果】12 の日本語個人輸入代行サイトからフルコナゾール製剤を計 2 製品、12 サンプル入手した。いずれのサイトも、購入時に処方箋を要求されなかった。サイト観察の結果、全 12 サイト中、特定商取引法に関して言及のあるサイトは 9 サイト（75.0%）であった。輸入代行事業者の会社住所の記載がないサイトは 1 サイト（8.3%）であった。薬事法（現：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律、以下同じ）に関して言及のあるサイトは 4 サイト（26.7%）であり、特定商取引法および薬事法における規定をすべて満たしているサイトは 0 サイト（0%）と観察された。製品の外観観察の結果、ボトルの色合い、錠剤のサイズ、および色が真正品と異なるものが 1 サンプルあった。真正性調査では、1 サンプルが模造品と判定された。品質試験の結果、試験した 12 サンプル中、模造品と判定された 1 サンプルにおいて、シルデナフィルが含有されている可能性が示唆された。さらに、模造品が真正品と比べて明らかに安価であることがわかった。

【考察】模造品によって意図せずシルデナフィルを服用し、血圧低下などの危機にさらされる可能性がある。真正品であっても、女性用バイアグラとしての効能効果を期待して購入す

る可能性があるため、予期せぬ副作用が生じるおそれがある。サイト観察において記載不十分なサイトが多いため、特定商取引法および薬事法に抵触する可能性が考えられる。またサイトに記載されている製品の写真とは異なる物が届いたり、発注した規格とは異なる規格が届くなど消費者に不利益がもたらされる可能性が考えられる。また、安易に安価な製品を購入すると、模造品が手に入る可能性が示唆された。

【結論】インターネット上でフルコナゾール製剤を個人輸入するとシルデナフィルを含有する模造品を輸入する可能性がある。

A. 研究目的

インターネットを利用した個人輸入において、処方箋医薬品や本邦未承認の医薬品を一般消費者が自己責任のもとで容易に入手できるようになっているが、模造品が流通していることも確認されている。¹⁾

フルコナゾール製剤は、抗真菌薬の1つであり、深在性真菌症の治療に広く使用されている処方箋医薬品である。日本では、Pfizer社からジフルカンカプセル®50mg/100mgが医療用医薬品として販売されている。海外では、Pfizer社からDiflucan®50/100/150/200mgが販売されている。これは錠剤である。

以前、韓国でDiflucan®100mgに模造品が確認されており、成分はシルデナフィルであったことから、日本において外国製の100mg錠を個人輸入した場合、模造品や品質不良の製品が届く可能性がある。

また、個人輸入代行サイトでは、フルコナゾール製剤を女性用バイアグラとして販売するサイトがあり、真正品であったとしても女性用バイアグラとして期待した効果が出なかったり、健康被害が生じたりする可能性がある。

本研究では、個人輸入により入手したフルコナゾール製剤の真正性と品質を調査し、模造品や品質不良のフルコナゾール製剤が日本

に流入している可能性を明らかにすることを目的とした。

また、本研究を始めるにあたり、Pfizer社から正規品と、韓国で発見された模造品を頂いた。

B. 研究方法

B-1. 試買対象サイトの選択方法

サイト検索エンジンとして汎用されているGoogle Japanを用い、検索ワードを「フルコナゾール AND 個人輸入」として、ヒットしたサイトを対象とした。

B-2. 試買対象製品及び購入数

本研究では、フルコナゾール製剤の先発品100mg錠製剤および後発品100mg錠製剤を試買対象製品とした。日本において錠剤は承認されていないが、韓国で発見された模造品Diflucan®100mgのような問題のある製品をできるだけ抽出するため、先発品はインターネット上の個人輸入代行サイトで取り扱われていた全てを購入した。後発品は個人輸入代行サイトのなかでも問題のあるサイト（所在地記載なしサイト、レジットスクリプト社による犯罪サイト、別製品の調査で模造品が発見されたサイト）で取り扱われている製品を購入した。

試買対象 1 製品あたりの購入錠数は、28 錠以上でかつ最も少ない錠数とした。

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次の事項を観察し、記録した。

- 1) サイト名、URL
- 2) 「特定商取引に関する法律」の必要表示事項(名称または氏名、所在地、住所、電話番号、価格その他対価に関する事項及び製品の引渡しと返品)
- 3) 送料、輸入代行手数料
- 4) 購入対象製品の名称、写真、用法・用量、効能・効果、副作用等の記載
- 5) 医師や薬剤師への相談勧奨、相談先
- 6) 個人輸入に関する説明

実際に入手した製品に、購入対象サイト、サイト表示製品名、発注数で区別するサンプルコードをアルファベット及びアラビア数字を用いて付した。

B-4. 入手製品の外観観察事項

実際に入手した各々の製品及び送付された梱包について以下の事項を観察し、記録した。

- 1) 製品名、剤形、含量
- 2) 製造会社、製造国
- 3) 製造年月日、有効使用期限、ロット番号、承認番号
- 4) 添付文書の有無および使用言語
- 5) 日本語説明書の有無
- 6) 発送業者、発送国、発送形態、
- 7) 税関申告表記
- 8) 錠剤のサイズ

B-5. 真正性調査

入手した製品が正規の製造販売業者によって製造販売されたものであるかを確認するため、製

品に記載されていた製造販売業者に対し、質問票および入手製品の一部又は写真を郵送し、回答を依頼した。質問票には、外観観察等の結果に基づき、製品名、有効成分名、製品の形状、使用期限、外箱の記載等の真正性や製造販売業者の所在国における製造販売業の許可の有無および製品の承認の有無等に関する質問を記載した。

B-6. 品質試験

B-6-1. 含量試験

高速液体クロマトグラフィー・フォトダイオードアレイ検出(HPLC-PDA)法を用いて有効成分を定量した。

カラム: 3.9mm×150mm; 4μm packing L1
移動相: メタノール、アセトニトリル、0.01M 無水酢酸ナトリウム溶液 (pH5.0) (20:10:70)

流速: 1.0mL/min

注入量: 20 μL

検出器: photo diode array 検出器 (JASCO)

定量測定波長: 261 nm

スペクトル測定範囲: 200~650 nm

米国薬局方(USP)37 版の ASSAY の頁に基づき測定した。判定基準として、10 錠における有効成分の平均含量率が米国薬局方(USP)37 版の規定の範囲である 90.0-110.0%に当てはまらないものを品質不良であるとした。また、含量率が 70.0%より小さく、130.0%より大きい錠剤が 1 錠でもある場合も品質不良とした。

B-6-2. 含量均一性試験

10 錠の有効成分含有率を測定し判定値 (Acceptance Value, AV 値)を計算するとき、この値が 15.0%を超えないとき適合とした(1st stage)。判定値が 15.0%を超えず、かつ個々の製剤の含量が $M \pm 25.0\%$ を超えないときは適合とした。

○判定値 $AV = |M - X| + ks$

X: 有効成分含有率の平均

M: $98.5 \leq X \leq 101.5$ のとき、 $M=X$
X<98.5 のとき、 $M=98.5\%$
X>101.5 のとき、 $M=101.5\%$
K: n=10 のとき 2.4、n=30 のとき 2.0
S: 標準偏差

B-6-3. 溶出試験法

溶出試験は、米国薬局方(USP)37 版に従った。
入手した錠剤数に制限があったため、1 サンプルにつき 3 錠として溶出試験を行った。

3unit すべての溶出率が Q+5%以上であれば適合。

個々の溶出率が Q-25%未満のものがなければ適合。

局方が定める Q 値は USP:75%である。

B-7. フルコナゾール以外の含有成分の検出

高速液体クロマトグラフィー・フォトダイオードアレイ検出 (HPLC-PDA) 法を用いて、シルデナフィルの含有の有無を確認した。

カラム: 4.6mm×150mm; Sim-pack

CLC-ODS(M)

移動相: A 液-0.02M 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH4.0)、B 液-アセトニトリル

グラジエント条件: 0 分 (A:B=80:20)

→20-25 分 (A:B=50:50) →28-40 分

(A:B=80:20)

流速: 1.0mL/min

注入量: 20 μ L

検出器: photo diode array 検出器 (島津)

スペクトル測定範囲: 200~400 nm

B-8. ラマン散乱分析

偽造医薬品鑑別のため、ラマン散乱分析装置 (HORIBA-JY T64000) を使用して、製剤そのまものラマンスペクトルを得た。

測定対象を Diflucan®100mg 錠として、正規に流通する製剤 (正規品)、個人輸入により

入手された製剤のうち製造元において真正品であると確認された製剤 (真正品) 11 サンプル、および個人輸入により入手された製剤のうち製造元において模造品であると確認された製剤 (模造品) 1 サンプルについて、得られたラマンスペクトルを比較した。

ラマン散乱は、以下の条件で測定された。

波長: 659.47nm

パワー: 50mW

露光時間: 真正品 10sec×3scans

サンプル 10sec×3scans

模造品 1.0sec×5scans

B-9. 真正品および模造品の価格の比較

今回入手した真正品 10 サンプルおよび模造品 1 サンプルの価格を比較した。

C. 研究結果

C-1. 個人輸入代行サイトの記載事項

購入対象サイトの選択方法により抽出された日本語サイト 12 サイトより、製品を購入した。この 12 サイトでは処方箋は要求されなかった。購入したサイトの概要を表 1 に示した。

製品を購入した全 12 サイトのうち、住所不特定サイトは 1 サイト (8.3%) あった。

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 2 に示した。特定商取引法に関して言及されていたサイトは全 12 サイトのうち 9 サイト (75.0%) 観察された。

輸入代行事業者の会社名、責任者名、会社住所、電話番号、E メールアドレスの記載があるサイトは、それぞれ 11 サイト (91.7%)、11 サイト (91.7%)、11 サイト (91.7%)、10 サイト (83.3%)、6 サイト (50.0%) と観察された。製品の販売価格、送料および代金の支払方法は、全てのサイトに記載されていた。代金の支払時期、製品の引渡

時期および返品の特約に関する記載は、それぞれ、11 サイト (91.7%)、11 サイト (91.7%)、11 サイト (91.7%) において確認できた。

製品を購入したサイトに記載されていた薬事法および健康関連の記載事項を表 3 に表す。製品名は 12 サイト (100%) に記載されており、そのうち製品の写真が記載されているのは 8 サイト (66.7%) だった。薬に関する医師や薬剤師への相談を勧奨する記載は 6 サイト (50.0%) でみられたが、「ご使用の際は医師や薬剤師の指示に従ってください」といった簡単な記述であった。相談先が記載されているサイトはまったくなかった。さらに、用法・用量、効能・効果および副作用について記載されていたサイトは、それぞれ 3 サイト (25.0%)、8 サイト (66.7%) および 1 サイト (8.3%) であった。

抗真菌薬としての効果効能とは別に潤いを保つなどと女性用バイアグラとしての効果効果を記載していたサイトは 7 サイト (58.3%) であった

個人輸入に関する記載は、7 サイト (58.3%) でみられた。また、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 6 サイト (50.0%) であった。

薬事法に関して言及していたサイトは 3 サイト (25.0%) 観察された。

C-2. 入手製品

入手製品の観察結果を表 4 に示した。

C-2-1. 入手製品の概要と外観観察

本研究では、11 サイトから先発品 Diflucan®100mg 製剤を 11 サンプル (1 社 1 製品)、1 サイトから後発品フルコナゾール 100mg 製剤を 1 サンプル (1 社 1 製品) 購入した。

全 12 サンプルのうち 1 サンプルにおいて、サイトに記載されていた写真と異なる製品が発送されたため図 1 に示した。また、全 12 サンプルのうち

1 サンプルにおいて注文した規格とは異なる規格である Diflucan®200mg が届いた。

正規品、Pfizer 社からいただいた模造品、サンプル No.11 の錠剤の厚みの測定結果を表 5 に示した。また、これらの錠剤の写真を図 2 に示した。

C-2-2. 税関申告表記

税関申告記載内容を表 6 に示した。税関申告に記載された内容は、「DIF-100-30」、「Gift」および「Other」で、それぞれ 2 サンプル、8 サンプルおよび 1 サンプルであった。また、1 サンプルにおいて、無記載であった。

C-2-3. 説明文書

説明文書の言語を表 7 に示した。全 12 サンプル中、10 サンプルに添付文書が同封されていた。2 サンプルは説明文書が同封されておらず、用法・用量等の説明がされなかった。使用言語は、英語が 10 サンプルであった。記載内容は、承認番号等、一般的名称、販売名、警告、禁忌・禁止、形状・構造及び原理等、使用目的又は効果、使用方法等、使用上の注意、臨床成績、保管方法及び有効期間等、取扱い上の注意、保守・点検に係る事項、製造販売業者の名称だった。

日本語以外の説明文書が同封されていたサンプルでは、日本語の説明文書は同封されていないかった。

C-2-4. 発送業者と発送形態

発送業者は全 3 社で、すべてアメリカから送られていた。

C-3. 製造業者に対する真正性調査

製造会社 2 社に対し質問票を送付し、うち 1 社から回答を得た。結果を表 8 に示した。

回答が得られた Diflucan®100mg の真正性については、購入した 10 サンプルのうち 9 サンプルが真正品、1 サンプル (No.11) が模造品であることが明らかとなった。発注と異なる規格が届いた

Diflucan®200mg 1 サンプルも真正品であることが明らかとなった。模造品であることが判明した 1 サンプル (No.11) の購入サイトは、輸入代行事業者の会社名および会社住所が記載されていなかった。

後発品 1 サンプルについては回答が得られていないため真正性は不明である。

C-4. 品質試験

12 サンプルの含量測定を行い、含量測定の結果を表 9、含量試験および含量均一性試験におけるそれぞれの個別データを表 10 に示した。

12 サンプルの溶出試験における個別データを表 11 に示した。

いずれの試験においても模造品と判定された 1 サンプル (No.11) の結果は不良だった。

C-4-1. 含量の測定

入手したフルコナゾール製剤 12 サンプルのうち、平成 26 年 4 月現在、12 サンプルの有効成分の含量を測定した。測定した 12 サンプルのうち、模造品と判定された 1 サンプルにおいてフルコナゾールの含有が認められず、含量試験において品質不良となった。この 1 サンプルはアメリカから発送されたものであった。その他の 11 サンプルの含量は、局方の基準を満たすものであった。

C-5. シルデナフィルの検出

模造品と判定された 1 サンプル (サンプル No.11) について、シルデナフィルを分離・検出できる HPLC 条件を用いて、得られたクロマトグラムを図 3 と図 4 に示した。フルコナゾール標準品 (RS) とサンプル No.11 は、保持時間、ピーク、UV スペクトルのいずれにおいても一致しなかった (図 3-4)。さらに、シルデナフィル RS とサンプル No.11 の保持時間は、それぞれ 21.0 分と 20.9 分であり、これらを等量ずつ混合した場合でも

20.9 分に単一のピークが検出された。また、図 4 に示したように、シルデナフィル RS、サンプル No.11 および混合液の UV スペクトルはパターンが非常に類似しており、極大吸収波長はほぼ一致した。

C-6. ラマン散乱分析

Diflucan®錠表面のラマン散乱を測定した結果、正規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、模造品と判定された 1 サンプル (サンプル No.11) は、正規品と異なるラマンスペクトルを示した。

C-7. 真正品および模造品の価格の比較

今回入手した真正品 10 サンプルおよび模造品 1 サンプルの 1 錠あたりの価格を比較した結果を図 5 に示した。価格はそれぞれ、真正品 10 サンプルが 2,644±153 円、模造品 (No.11) が 1,580 円であった。今回入手した模造品 (No.11) は 1 サンプルであったが、真正品と比べて価格が明らかに安価であった。

D. 考 察

D-1. 個人輸入代行サイト・代行業者の現状

「通信販売業を規制する特定商取引法」は、インターネットでの個人輸入代行を含む電子商取引に適用される。さらに、海外の販売業者等が、日本向けにホームページなどで指定商品等の販売を行い、日本国内在住者が商品を購入する場合も適用される³⁾。特定商取引法では、消費者が事業者に対して名称、住所、価格などの情報の提供を求めている。

住所記載のないサイトでは特定商取引法の言及がなかったため、特定商取引法の言及がないサイトでは特定商取引法に抵触する可能性がある。個人輸入において、代行業者は、製品の未

着や返品等の問い合わせ先となるため、住所や連絡先が不明確であると、トラブルが生じやすいという問題が考えられる。

全 12 サイトにおいて、薬事法で禁止されている未承認薬の名称、写真、用法・用量、効能・効果、副作用の記載などの広告を行っている可能性がある。

今回試買対象に選んだサイトの中に、同一の電話番号、同一の振込先のサイトがあったが、これらのサイトは、同一の業者によって管理されていると考えられた。このような代行業者は、複数のサイトを同時に運営することで利益を多く上げていると考えられる。

また、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考えられる。

D-2. 個人輸入された製品と流通

今回入手した製品では説明文書が入っていないものがあつた。また、英語の説明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、英語の説明文書のみでは英語を読むことが難しい人にとっては不十分だと言える。

発送業者が税関申告に記載した内容で、製品名または成分名を記載していたサンプルは 2 つ (16.7%) だった。「Medicines」など医薬品であるとわかる記載は一つもなかった。これら以外のものは「Gift」および「Other」などの記載であり、内容物が医薬品であると判断するのは困難であった。虚偽の税関申告表記をすることで、本来税関で受けるべき検査を受けずに通過してしまう可能性も考えられる。

D-3. 模造品のサンプルについて

模造品と判定された 1 サンプル (No.11) 分析の結果より、フルコナゾールではなく、シルデナフィルを含有している可能性が示唆された。そのため、含量試験、含量均一性試験および溶出試験において、フルコナゾールが検出されず、これらの試験の成績は不適合となったものとする。また、この 1 サンプルはボトル自体が真正品とは異なっており、ロット番号や製造会社が記載されていたが、サイト上の写真と配色が異なる、有効期限が切れているなど明らかに不審であった。このようにボトル自体が不審である場合、模造品の可能性があると考えられる。

購入した全 12 サイトのうち、模造品 (No.11) が発見された 1 サイトでは、輸入代行業者の会社住所の記載がなかった。WHO によると、会社住所の記載がないインターネットを介して購入した医薬品の 50%以上が模造品とされており、会社住所記載がないサイトで購入すると、模造品が手に入る可能性があることが示唆された。

今回入手した模造品 (No.11) は 1 サンプルのため統計学的に有意な差は認められないが、真正品と比べて価格が明らかに安価であった。購入するにあたり安価な製品は選ばれやすい可能性がある。安易に安価な製品を購入すると、模造品が手に入る恐れがあると考えられる。

D-4. 健康への影響

シルデナフィルは副作用として血圧の急激な低下があるため治療目的以外で使用した場合、生命の危機にさらされる恐れがある。

個人輸入代行サイトで女性用バイアグラとしての効能効果を謳っているため、本来は抗真菌薬を必要としない人が服用する恐れがある。服用した場合、副作用などの健康被害が生じる可能性がある。

D-5. ラマン散乱分析について

模造品から得られたラマンスペクトルは、正規品・真正品とは異なっていたことから、模造品は正規品や真正品とは異なる成分組成をもつことが示唆された。また、ラマン散乱分析は非破壊的な模造品鑑別手法のひとつとなる可能性が示唆された。しかし、本研究の測定対象となった模造品はフルコナゾールではなく、シルデナフィルが含まれていた1サンプルのみであったことから、フルコナゾールが含まれている模造品等を用いて、さらに検証する必要がある。

E. 結 論

インターネット上でフルコナゾール製剤を個人輸入するとシルデナフィルを含有する模造品を輸入する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 謝辞

本研究において多大なご協力を賜りました株式会社ファイザー セキュリティー・オフィス/グローバル・セキュリティ 池田哲也さんに感謝の意を表します。

本研究の一部は文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム事業(分子・物質合成)の支援により北陸先端科学技術大学院大学で実施された。ラマン散乱分析において、貴重なご指導とご助言を賜りました北陸先端科学技術大学院大学マテリアルサイエンス研究科小矢野幹夫准教授に感謝の意を表します。

I. 引用文献

- 1) 平成 21 年度厚生労働科研究費補助金 医薬品医薬機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬品等の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究
- 2) おくすり 110 番
- 3) <http://www.jah.ne.jp/~kako/>
- 4) Department of Health, The Government of the Hong Kong Special Administrative Region
- 5) <http://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/index.html>
- 6) 消費生活安全ガイド 海外からのインターネット通信販売 Q&A
- 7) <http://www.no-trouble.go.jp/advice/P0404003.html>
- 8) WHO | medicines: spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit(SFFC)medicines
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/>
- 9) 2014 USP 37, NF 32, Volume 2
- 10) 中岡加陽子, 他: 無承認無許可医薬品の分析法の検討 - 強壮用医薬品の分析 -, 和環衛研年報, 57, 37-45, 2011
- 11) 守安貴子, 他: 健康食品中に含有するシルデナフィルの確認試験, YAKUGAKU ZASSHI 121(10), 765-769, 2001

表 1. 購入サイトの概要

	サイト数 (%)
サイト名記載	12 (100)
会社所在地 (記載住所)	
香港	7 (58.3)
日本	3 (25.0)
アメリカ	1 (8.3)
記載なし	1 (8.3)

(N=12)

表 2. 特定商取引法による通信販売の必要表示事項と記載状況

通販における必要表示事項	サイト数 (%)
特定商取引法の言及	9 (75.0)
名称又は氏名	11 (91.7)
住所	11 (91.7)
電話番号	10 (83.3)
e メールアドレス	6 (50.0)
販売価格	12 (100)
送料	12 (100)
代金の支払時期	11 (91.7)
製品の引渡時期	11 (91.7)
代金の支払方法	12 (100)
返品の特約に関する事項	11 (91.7)

(N=12)

表 3. 個人輸入代行サイトの業事法および健康関連の記載事項

サイト記載内容	サイト数 (%)
個人輸入についての説明	7 (58.3)
医師・薬剤師への相談を促す記載	7 (58.3)
薬に関する相談先についての記載	0 (0.0)
購入数量の制限に関する記載	6 (50.0)
製品名	12 (100)
写真 (届いた製品と異なる製品の写真も含む)	12 (100)
届いた製品と同じ製品の写真	8 (66.7)
用法・用量	3 (25.0)
効能・効果	8 (66.7)
女性用バイアグラとしての効能・効果	7 (58.3)
副作用	1 (8.3)

(N=12)

表 4. 入手製品の観察結果

No.	製品名	製造業者	製造国	サイト No.	サイト所在国	発送国	発送業者	容器包装	添付文書
1	Diflucan	Pfizer	アメリカ	1	香港	アメリカ	A*	ボトル	英語
2	Diflucan	Pfizer	アメリカ	2	香港	アメリカ	A	ボトル	英語
3	Diflucan	Pfizer	アメリカ	3	香港	アメリカ	B*	ボトル	英語
4	Diflucan	Pfizer	アメリカ	4	香港	アメリカ	B	ボトル	英語
5	Diflucan	Pfizer	アメリカ	5	香港	アメリカ	B	ボトル	英語
6	Diflucan	Pfizer	アメリカ	6	香港	アメリカ	A	ボトル	英語
7	Diflucan	Pfizer	アメリカ	7	日本	アメリカ	A	ボトル	英語
8	Diflucan	Pfizer	アメリカ	8	アメリカ	アメリカ	B	ボトル	英語
9	Diflucan	Pfizer	アメリカ	9	日本	アメリカ	C*	ボトル	英語
10	Diflucan	Pfizer	アメリカ	10	香港	アメリカ	B	ボトル	英語
11	Diflucan	Pfizer	アメリカ	11	無	アメリカ	無	ボトル	無
12	FLUCONAZOLE	Glenmark	アメリカ	12	日本	アメリカ	B	ボトル	英語

*A、B、C：発送業者 3 社をそれぞれ A、B、C として表す

表 5. 正規品、模造品、サンプル No.11 の錠剤サイズ

	厚み (mm)
正規品	3.564
模造品	4.745
サンプル No.11	5.873

表 6. 税関申告記載内容

税関申告記載内容	n (%)
Gift	8 (66.7)
DIF-100-30	2 (16.7)
Other	1 (8.3)
記載なし	1 (8.3)

(N=12)

表 7. 入手した添付文書の言語

添付文書言語	n (%)
英語	10 (83.3)
添付文書なし	2 (16.6)

(N=12)

表 8. 真正性調査の結果

製造会社	製品名	製造国 (サンプル数)	真正品 (%)	模造品 (%)
Pfizer Ltd.	Diflucan®100mg	アメリカ (10)	9 (90.0)	1 (10.0)
Pfizer Ltd.	Diflucan®200mg	アメリカ (1)	1 (100)	0 (0.0)
Glenmark	FLUCONAZOLE 100mg	アメリカ (1)	NR	NR

(N=12)

表 9. 品質試験の結果 (サマリー)

	品質良好 (%)	品質不良 (%)
含量試験	11 (91.7)	1 (8.3)
含量均一性試験	11 (91.7)	1 (8.3)
溶出試験	11 (91.7)	1 (8.3)

表 10. 含量試験の結果

No.	規格 (mg)	有効成分量 (%)										mean	SD	CV %	AV	Judge	Quantity test
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10						
1	100	100.2	101.5	101.0	100.8	101.5	99.6	101.0	99.5	98.8	99.0	100.3	1.0	0.3	2.5	Pass	良好
2	100	104.6	102.9	102.8	103.2	103.6	102.9	104.1	104.0	105.0	103.7	103.7	0.8	0.2	4.0	Pass	良好
3	100	103.0	102.5	102.5	101.2	101.2	100.6	101.2	99.4	99.0	100.9	101.1	1.3	0.2	3.1	Pass	良好
4	100	101.4	102.4	104.4	101.1	99.7	102.2	102.4	101.7	101.4	102.3	101.9	1.2	0.3	0.9	Pass	良好
5	100	101.7	103.5	102.2	100.2	99.6	100.3	102.7	100.2	100.6	101.3	101.2	1.3	0.4	3.0	Pass	良好
6	100	103.4	102.4	104.0	103.7	101.6	100.7	102.2	101.5	102.5	102.8	102.5	1.1	0.2	3.5	Pass	良好
7	100	101.7	103.5	102.0	101.8	100.5	102.3	100.8	100.2	101.3	99.1	101.3	1.2	0.3	2.9	Pass	良好
8	100	102.1	102.4	101.4	102.6	100.2	99.8	98.1	101.5	101.5	101.0	101.1	1.4	0.2	3.3	pass	良好
9	200	103.8	103.4	103.9	103.3	105.9	104.1	102.4	102.0	104.1	102.1	103.5	1.2	0.2	4.8	pass	良好
10	100	101.5	101.6	103.9	103.1	101.1	103.9	101.7	102.3	103.6	102.4	102.5	1.1	0.2	3.5	pass	良好
11	100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	fail	不良
12	100	101.1	100.1	98.4	100.1	99.9	100.7	99.1	99.1	98.7	98.7	99.6	0.9	0.2	2.2	pass	良好

※含量試験:10錠の平均が 90.0・110.0%で品質良好

含量均一性試験:AV 値が 15 以下で品質良好

ND; Not detected

表 11. 溶出試験の結果

No.	規格 (mg)	溶出率 (%)			mean	SD	CV%	Judge	Dissolution test
		1	2	3					
1	100	89.2	99.2	98.2	95.5	5.5	5.7	pass	良好
2	100	90.2	99.6	90.4	93.4	5.4	5.8	pass	良好
3	100	98.5	100.4	99.0	99.3	1.0	1.0	pass	良好
4	100	90.4	99.5	89.2	93.0	5.6	6.1	pass	良好
5	100	98.4	99.6	93.6	97.2	3.2	3.3	pass	良好
6	100	89.0	98.7	95.2	94.3	4.9	5.2	pass	良好
7	100	96.7	98.2	95.7	96.9	1.3	1.3	pass	良好
8	100	93.0	96.9	92.0	93.9	2.6	2.8	pass	良好
9	200	93.6	99.6	95.6	96.3	3.0	3.2	pass	良好
10	100	92.6	95.6	92.7	93.6	1.7	1.9	pass	良好
11	100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	fail	不良
12	100	95.3	96.3	93.2	95.0	1.6	1.7	pass	良好

※Q=75%

溶出率が各錠剤において Q+5%以上のとき品質良好

溶出率が 1 錠でも Q-25%未満のとき品質不良

ND; Not detected



図 1. 真正品とサンプル No.11 のボトル

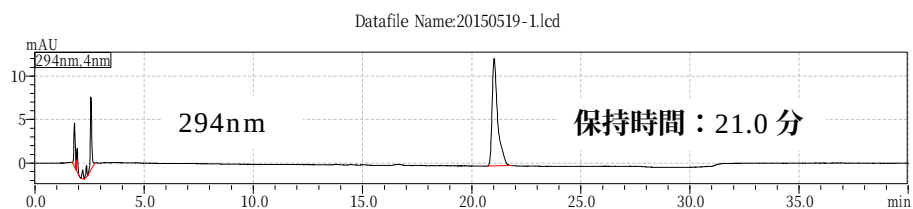
(左:サンプル No.11、右:真正品)



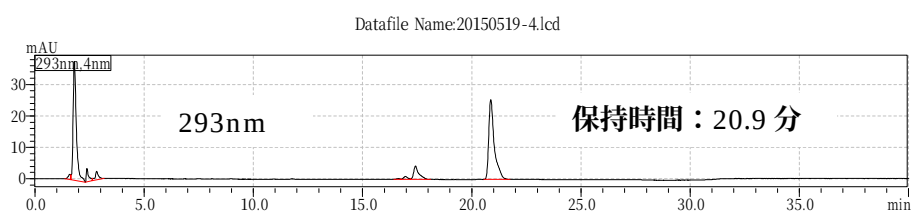
図 2. 真正品、模造品、サンプル No.11 の錠剤

(上:錠剤の真上から見たもの、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:真正品、中央:模造品、右:サンプル No.11)

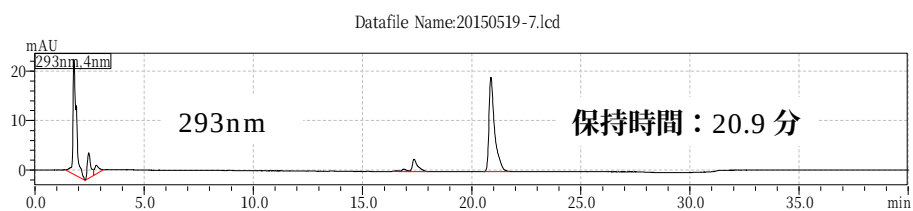
(A)



(B)



(C)



(D)

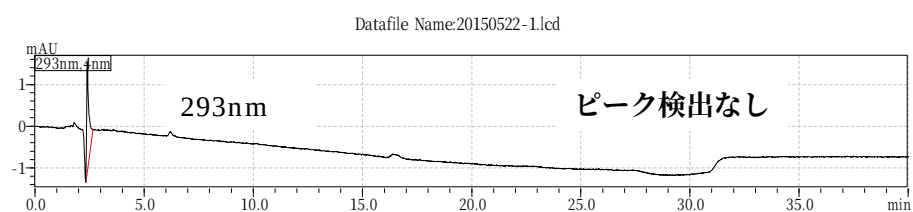
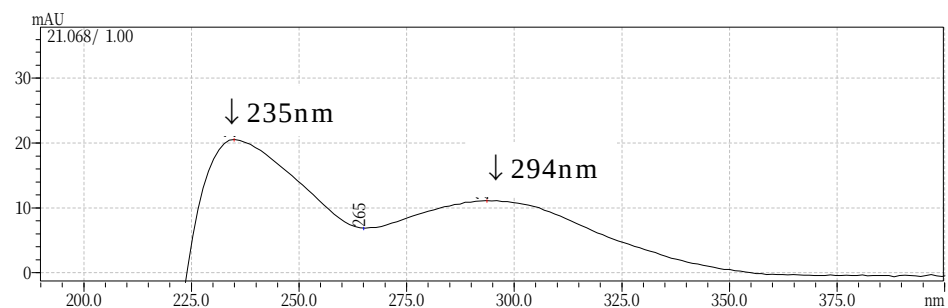


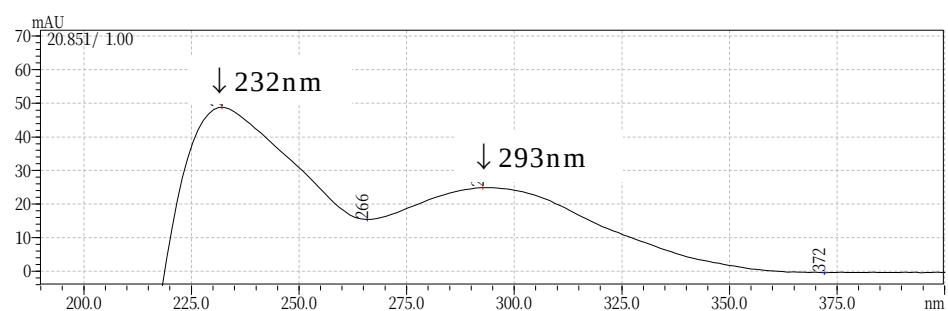
図 3. サンプル No.11 の HPLC クロマトグラム

(A) シルデナフィル RS、(B) サンプル No.11、(C) 混合液 (シルデナフィル RS:サンプル No.11=1:1)、(D) フルコナゾール RS

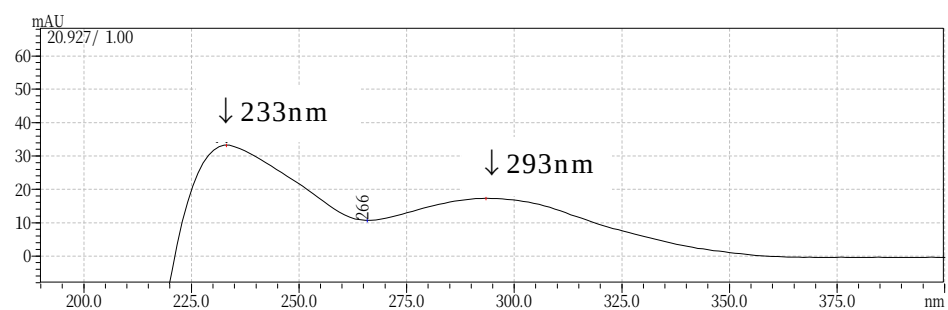
(A)



(B)



(C)



(D)

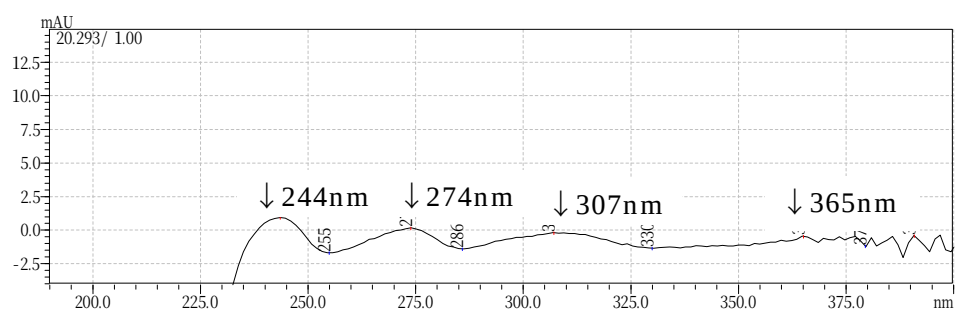
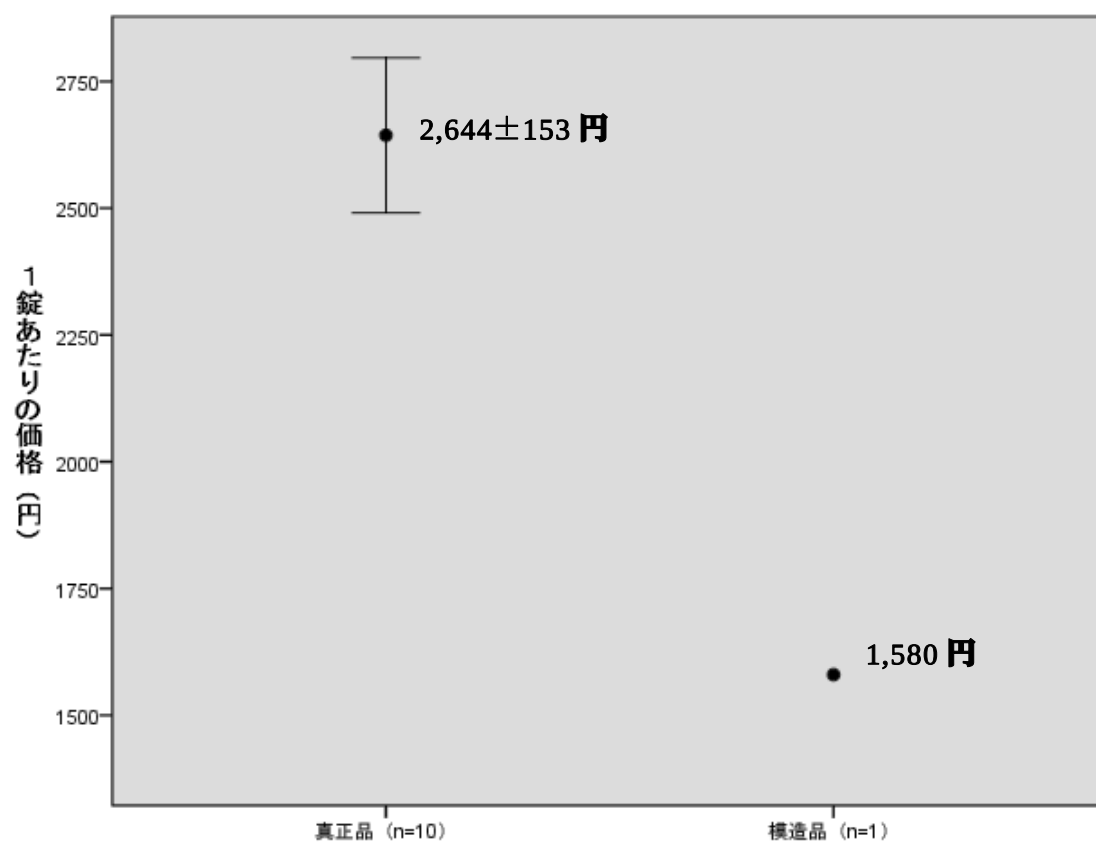


図 4. サンプル No.11 に含まれていた成分の UV スペクトル

(A) シルデナフィル RS、(B) サンプル No.11、(C) 混合液 (シルデナフィル RS:サンプル No.11=1:1)、(D) フルコナゾール RS

図 5. 真正品および模造品の価格の比較



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 H26-28

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 ED 治療薬(Erectile Dysfunction 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（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ー (HPLC) 分析による定性と定量を行った。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。さらに、携帯近赤外分光分析 (NIR)、携帯ラマンおよび分光測色計により、正規品と模造品の非破壊的な異同識別を試みた。対照として、Bayer AG ドイツ本社より譲渡されたレビトラ 20 mg 錠を用いた。

【結果】 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 28 サンプル中、適切な成分の含有が確認された 11（40%）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（60%）サンプルはすべて模造品であった。また、偽造品では、日本市販品や真正品と比べて、縦と横が大きい傾向になかったが、厚みと重量について偽造品では有意差がある。US 版（US 発送）を除く 20 mg 製品のうち、模造品のレビトラ 20 mg 錠あたりの価格は、真正品に比べて、有意に安かった (Student's t-test, $p < 0.05$)。US 版は模造品と他の 20 mg 製品より高かった。また、部分の偽造品の添付文書は関連性がある。NIR と携帯ラマン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。錠剤表面の色差測定では、模造品には正規品と分光反射率に大きな差異が認められる製品があったが、差異が認められない製品も存在した。

【考察】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たが、外観だけで模造品を判断することは難しく、これらを使用する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。外観観察は重要である。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ついては危険性に関する強力な注意喚起と、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。

【結論】個人輸入により入手するレビトラには模造品が混入しており、異成分含有により、健康被害が生じる恐れがある。非破壊分光分析により、模造品の識別が容易にできる可能性がある。

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

1. 研究方法

1-1. 試買対象サンプルおよび購入数

対象医薬品は、レビトラ錠（Bayer 薬品株式会社）とした。

レビトラ錠として、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。また、10 mg OD 錠について、販売されている主な国は、ヨーロッパ連合、ブラジル、トルコ、台湾、アメリカおよびカナダのみであり、Staxyn®という名称で販売されている。なお、EUでは、2010年11月より販売されている。

サイト検索（3-2 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100 mg 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。

1-2. 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（当研究グループが偽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

1-3. 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。

- 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。

- 1) 医薬品に関する医師や薬剤師への相談を勧奨する記載
- 2) 個人輸入に関する記載
- 3) 購入数量の制限に関する記載
- 4) 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）

1-4. 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

- 1) Table4 と対応した購入したサイトの番号
- 2) 規格（20,20 mg;10,10 mg;100,100 mg）
- 3) 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）
- 4) 発送国（SG,シンガポール;HK,香港;USA,アメリカ;CN,中国）
- 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み、入手日が早い順に番号を付した。

1-5. 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 Bayer 薬品株式会社を通じて、入手製品の外観写真と質問票 (Annex 1) を E メールで送付するとともに、入手製品そのもの (実物) を別途送付し、回答を依頼した。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。

質問票には、外観観察の結果に基づき、製品名、製造日、使用期限、外箱の記載等の真正性や製造販売業者の所在国における製造販売業の許可の有無及び製品の承認の有無、偽造品対策に関する質問を記載した。

1-6. 発送国と発送業者の実態調査

製品の発送業者の所在国の薬事規制当局に対して、発送業者及び入手製品の許可の状況を確認するために行った。

2016 年 9 月 10 日に E メールを利用して質問票 (Annex 2) を送付した。質問票には発送された製品の製造販売の承認の有無、発送業者の許可の有無、過去の偽造医薬品の有無に関する質問を記載した。

1-7. 分析対象医薬品

正規品として、Bayer AG ドイツ本社より譲渡されたレビトラ 20 mg 錠 (Bayer 譲渡品) と、日本国内で正規に流通するレビト

ラ 20 mg 錠 (日本市販品) を用いた。定性・定量分析と薬物プロファイルでは、Bayer 譲渡品と日本市販品において差異を認めないことを確認した上で、日本市販品を対照として用いた。また、非破壊分析対照として、Bayer 譲渡品を用いた。

2-1. 入手製品の外観観察

2-1-1. 外観観察事項

入手した製品の外観観察では、Tool for Visual Inspection of Medicines (FIP) を参考に、日本市販品を対照として比較し、差異の有無を確認した。さらに、不適切な記載や色、汚れ、傷といった異常がないかを視覚的に確認した。販売包装及び添付文書はスキャンデータとして、PTP シートは写真として保存した。

2-1-2. 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) 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, 株式会社エー・アンド・デイ, 東京) を用いて測定した。

2-1-3. 錠剤表面の観察

金属顕微鏡 (MT7100L, Meiji Techno Co., Ltd., 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。

2-1-4. 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、Bayer 譲渡品との色差

を測定した。測定径は 5 mm 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、 $\Delta E^*_{ab} = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$ 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。

3-1. 錠剤の分析

3-1-1. 定性・定量と薬物プロファイル分析

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について、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を用いて、一斉に分離・定量できる以下の条件を確立し、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 CORPORATION, Kyoto, Japan)
- カラム : Mightysil RP18-GP (4.6×150mm, 5 μ m, 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
- 定量時測定波長 (バルデナフィル) : 250 nm
- 定量時測定波長 (シルデナフィル) : 293 nm
- 定量時測定波長 (タダラフィル) : 283 nm
- 注入量 : 10 μ L

この条件下で、個人輸入レビトラについて、主成分であるバルデナフィルの定性と定量を行うとともに、本条件下で得られたスペクトルを用いて、薬物プロファイル分析を行った。

1 製品につき 3 錠を測定し、表示量に対する有効成分の含量率 (%) を求めた。錠数が十分でない製品は、1 錠のみの含量を測定した。判定基準として、3 錠における有効成分の平均含量率が 90.0-110% に当てはまらないものを品質不良であるとした (USP ; 2014 版)。また、各成分の標準試薬との保持時間の一致と UV スペクトルの極大吸収波長の一致を確認により、含有成分の定性を行った。

3-1-2. 溶出試験

溶出試験は、U.S. Food and Drug Administration のホームページに記載の試験法に従った。1 製品につき 1 錠を測定した。レビトラ錠のインタビューフォームに従い、表示量に対する 15 分後の溶出率 80% 以上を適合とした。

3-1-3. 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、目視および類似率（マッチスコア）から、Bayer 譲渡品と真正品または偽造品との異同識別を行った。また、Pass/Fail メソッドテストを用いた真贋判定を行った。

- ・ Pass/Fail メソッドの作成には、対照として Bayer 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主成分分析を行うことにより、Bayer 譲渡品と真正品または偽造品の類似性を把握した。

3-1-4. NIR 分光分析

携帯型 NIR 分光分析装置 micro PHAZIR-GP™ (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、視で確認するとともに、主成分分析を行うことにより、Bayer 譲渡品と真正品または偽造品の類似性を把握した。

3-1-5. 統計解析

有意水準を 5% または 1% として、Student's t-test を行った。解析には、SPSS

19.0.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) を使用した。

主成分分析は、携帯型ラマ散乱分析装置 Inspector500 制御ソフトに対応した TheUnscrambler (CAMO Software, Oslo, Norway) を使用した。

C. 結果

4-1. 購入対象サイト

3-2 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。3-2 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 (Table 1)。購入したいずれのサイトから処方箋の要求はなかった。

購入した 15 サイトの詳細は、以下の通りであった。

- 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、所在国については Table 4 に示す。
- 2) 過去に当研究室で行われた試買調査において偽造品が入手された犯罪サイト：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)。

4-2. 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 Table2 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 9 サイト (60.0%)、代金の支払い時期が記載されていたサイトは 8 サイト (53.3%)、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 13 サイト (87.0%) だった。

また、薬機法関連の記載項目について Table 3 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ありとした。「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なしとした。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 (53.3%)、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 7 サイト (46.7%) 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 (46.7%) 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 (3 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 (93.0%) 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。

4-3. 入手製品と包装形態

入手した製品の規格は、20 mg、100 mg および 10 mg OD 錠であり、それぞれ 22 サンプル、4 サンプルおよび 2 サンプルを入手した (Table 4)。包装形態は、プラスチックバックにはいったバラ錠が 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。外箱またはボトルラベルに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 サンプルには製品名の記載がなかった。すなわち、ボックスタイプ 1 とボトルタイプ 1 は真正品であり、それ以外の包装形態は偽造品であった。

4-4. 入手製品の真正性

Bayer ドイツ本社からの回答により Annex 6 入手した 28 サンプルのうち、11 サンプルが真正品、17 サンプルが偽造品であることが明らかとなった (Table 4)。本真正性調査結果は、製品外観やロット番号、製造年月日、有効期限等から判断したものである。そのため、それらに問題が認められない製品に対する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とのことであった。

4-5. 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 (Figure 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、二つの個人輸入代行サイトを介して入手したが、表記言語により、1 つのタイプに分類できた (PTP 裏は右側 Figure 4-1、表は左側 Figure 4-2)。この PTP シートタイプは英語で表記されていた。PTP シートタイプは偽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。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 1 (Figure 4-3) は真正品であり、ボックスタイプ 2 (Figure 4-4) は偽造品との回答を得た。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偽造品 (PTP シートタイプ) と同じデザインであった。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, Figure 4-5) 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。ボトルタイプ 1 は、サイト 2 と 12 から入手された 20 mg 錠で、外箱はなく、ボトルに貼付されたラベルに製品名称が印刷されていた (Figure 5-1)。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 (Figure 5-2)。ボトルタイプ 3 は、サイト 8 から入手された 20 mg 錠の偽造品で、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 (Figure 5-3)。ボトルタイプ 4 は、サイト 10 から入手された 20mg 錠の偽造品で、外箱はなく、正規品と印刷の色調が異なっていた (Figure 5-4)。ボトルタイプ 5 は、サイト 14 から入手された 20 mg 錠の偽造品で、外箱はあり、正規品と印刷の色調が異なっていた (Figure 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り、40 錠届いた。届いたものは偽造品だった。ボックスタイプ 1 とボトルタイプ 1 は真正品だったがそれ以外の包装形態は偽造品だった。

4-6. 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 (Figure 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。

サイト上で「US 版レビトラ」と広告されていた US から発送されたレビトラ 20 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、最も高価で、4,898 円であった。US 版レビトラ 20 mg 錠の価格は他のレビトラ 20mg 錠と比較してかなり高かったため、US 版レビトラを除く承認規格 (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 1,567 円、最安値は 327 円であった。そのうち、真正品のレビトラ (20 mg) 1 錠あたりの価格の最高値は 1,567 円、最安値は 987 円であった。また、偽造品のレビトラ (20 mg) 1 錠あたりの価格の最高値は 1,390 円、最

安値は 327 円であった。

US 版を除く真正品と偽造品のレビトラ (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、偽造品 (平均 840 ± 313.23 円) に比べて、有意に高価であった (Student's t-test, $p < 0.05$, Figure 2)。

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

US 版を除くレビトラ 20 mg 錠の価格は、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 2,000-2,500 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。

偽造品である 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 326.6 円、最安値は 300 円であった。

偽造品である 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 1,390 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 4,898 円、最安値は 4878 円であった。

偽造品である 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。

偽造品である 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 1,567 円、最安値は 987 円で、平均 $1,216 \pm 236.9$ 円であった。

偽造品である 20 mg ボックスタイプ 2 のレビトラは 8 サンプルあり、1 錠あたりの価格は 918.75 ± 43.8 円であった。

真正品である 10 mg OD 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 1,222 円、最安値は 1,067 円であった。(Table 5)

4-7. 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 (Table 6)。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偽造品であった。

4-8. 運送方法

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。

4-9. 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 サンプルが偽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。すべて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

偽造品であった。

4-10. 添付文書

添付文書は、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 20 mg 錠にも 100 mg 錠にも全て入っていた (Table 4)。Table 13 に示したように、真正品は包装形態と使用言語が異なっているが、添付文書の内容はすべて同じだった。真正品と偽造品の添付文書を比較したところ、内容が異なっていた。例えば、冒頭の注意事項、使用上の注意、相互作用、副作用、過量投与の部分等であった。偽造品においては、ボトルタイプ 2、3、4 の有効成分は「バルデナフィル塩酸塩三水合物」と記載されたが、詳しい含量を記載されなかった。また、バックスタイプ 2 とボトルタイプ 2、3、4、5 には、禁忌や高齢者への投与など全て記載なかった。ボックスタイプ 2 には使用上の注意で「グレープフルーツジュースと一緒に飲まないでください。」を記載された。特のボトルタイプ 5 には、用法不十分などの誤記があった。用法用量で「性行為の 25～60 分前に経口摂取してください」しかと記載されなかった。用量について記載されなかった。また、副作用について、全然関係がない情報「世界で 7800 患者 ED 治療ために服用する」を記載された。また、偽造品の添付文書の原語と記載された内容は、偽造品ボックスタイプ 2 は英語とアラビア語の記載で内容はボトル 2～4 に類似しているが、異なる部分もあった。偽造品ボトルタイプ 2、偽造品ボトルタイプ 3 及び偽造品ボトルタイプ 4 すべて英語で内容も同じであった。また、ボトル

タイプ 2 には 100 mg 錠にも 20 mg 錠の添付文書が使われていた。しかし、ボトルタイプ 5 では、それぞれと異なっていた。特に、用量や、禁忌、副作用、相互作用等の注意事項に関する記載がなく、医薬品の添付文書として、不十分であった。

また、真正品と偽造品の添付文書の素材を比較したところ、使用している紙の質と色に違いが見られた。真正品の添付文書は白であり、偽造品の添付文書は灰色を帯びていた。

4-11. 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、全て偽造品であった。

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 錠の偽造品 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。

4-12. 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（Table 8）。

真正品 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。偽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、偽造品は、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、偽造品であるタイプ 2、3、4 および 5 は中国から発送された。アメリカから発送された 2 サンプルは、注文したサイト上、US 版レビトラと記載された製品であった。

未承認規格の偽造レビトラ（100 mg）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。

4-13. 発送国と発送業者の実態調査

発送業者の所在国である、アメリカ、シンガポール、中国および香港の薬事規制当局に対して 2016 年 9 月 10 日に発送業者の販売業の許可等についての質問票を送付した。アメリカと香港及び中国からは、質問表に対する回答は得られていないが、当局の web ページ URL を入手した。香港の薬事規制当局である「Drug Office, Department of health」の web ページ上の、「Search Drug Dealers」において発送業者である「WS」は登録されていなかったが、製造販売業者である「BAYER HEALTHCARE LTD」は「wholesaler」の登録があることが確認された。中国の食品薬品监督管理局である「薬品経営企業」において発送業者である「梁天」「王伟」「林婷婷」など登録されていなかったが、製造販売業者である「Bayer Schering Pharma AG」は「生産厂商」の登録があることが確認された。

シンガポールからは返答がなく、2016 月 10 月に催促をしたが、回答は得られていない。

4-14. 税関申告表記

税関申告記載内容を Table 9 に示した。税関申告に記載された内容は、

「Merchandise」、「雑貨」、「gift」および「other」で、それぞれ 3 サンプル、11 サンプル、10 サンプルおよび 4 サンプルであった。解読不明な記載のサンプルが 28 (100%) サンプルあった。

4-15. 入手製品の外観観察事項

4-15-1. 外観観察事項

外観観察として、Tool for Visual Inspection of Medicines に記載された観察項目について入手した 20 mg 錠を観察した結果、44 項目中 3 項目において、日本市販品と差異が認められる製品が 17 サンプル存在し、それらは全て偽造品であった。その詳細として、(1)偽造品において、外箱またはボトルは日本市販品と印刷の色調が異なっていた。また、偽造品の PTP シートにおいても、日本市販品と印刷の色調が異なっていた。(2) 日本市販品と偽造品の外箱またはボトルには Batch No.や使用期限の記載が確認されたが、ボックスタイプ 2 偽造品には外箱と中の PTP シートの違う使用期限が記載されていた。また、(3) 一部の偽造品のみにおいて、外箱はなし、PTP シートの破れや、錠剤表面に凹凸のある製品の存在が確認された。また、製造会社住所について、真正品と偽造品には同じ製造元住のが記載されていたが、偽造品には、最終包装された場所の住所が記載されてい

ない。すべての真正品の包装の側面ではバーコードがあり、すべての偽造品の包装の側面でバーコードがない。

4-15-2. 錠剤のサイズと重量

錠剤の性状として、錠剤サイズと重量を確認した結果を Figure 7, Figure 7-1 に示す。

20 mg 錠では、横と縦の大きさはほぼ同等だったが、厚さは偽造品が真正品に比べて有意に厚かった (Student's t-test, $p<0.05$)。また、偽造品は、真正品に比べ、有意に重かった (Student's t-test, $p<0.05$)。

4-15-3. 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 Bayer 譲渡品と真正品に対して、偽造品の一部では斑点状の不均一な着色が認められた (Figure 9)。

4-15-4. 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、偽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。(Figure 8)

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、Bayer 譲渡品を対照として、 $\Delta E^*ab = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$ の値により判断した。 ΔE^*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 Table 10 に示した。Bayer 譲渡品と真正品では色差が認められなかった。一方、Bayer 譲渡品との有意な色差が認められる偽造品が存在したが、Bayer 譲渡品との色差が認められない偽造品も存在した。

4-16. 各種分析

含量と溶出率を測定した結果を Table 11-1 と Table 11-2 にそれぞれ示した。

20 mg 錠 22 製品について主成分であるバルデナフィル含量を測定した結果、13 製品（59%）において、バルデナフィルは検出されなかった。未承認規格の 4 製品について含量を測定した結果、バルデナフィルは検出されなかった。また 10 mgOD 製品を除く 26 製品中、製品について溶出率を測定した結果、真正品 9 製品は、すべて日本市販品と同様の溶出プロファイルを示し、バルデナフィルを含有しない偽造レビトラ 17 製品では、日本市販品に比べて、崩壊の遅延が認められた。

レビトラ 20 mg 錠のうち、真正品である 9 製品では品質不良が確認されず、偽造品である 13 製品では品質不良が確認された。

4-16-1. 成分含量

入手した製品について、HPLC を用いて成分含量を測定した結果を Table 11-1 に示す。

日本市販品レビトラ 20 mg 錠の含量を測定した結果、3 錠の平均含量率が 21.0 ± 0.18 mg であった。入手したレビトラ 20 mg 錠 22 サンプル中 9 サンプルにおいて、日本市販品と同等のバルデナフィル含量が確認され、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、20.9-21.8 mg であった。他の 11 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 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 サンプルバルデナフィル含量は、規格通りであった。

4-16-2. 薬物プロファイル分析

薬物プロファイル分析の結果を Figure 10 に示した。日本市販品が示したプロファイルを A-1 (Figure 10-A) として示した。入手した製品から得られた薬物プロファイルは 4 パターンであった (Figure 10-B, 10-C, 10-D および 10-E)。真正品は全て日本市販品と同じプロファイル (A-1, Figure 10-A, Figure 10-B) を示した)。偽造品において、主成分であるバルデナフィルは検出されず、シルデナフィル等の異成分の含有が認められ、含有成分とその量から 3 つの偽造パターン (A-2, A-3, および A-4) の存在が確認された (Figure 10-C, 10-D および 10-E)。シンガポールまたは米国から発送された製品は全て真正品で、A-1 の薬物プロファイルを示したのに対し、香港から発送された偽造品は A-2 であり 1 種の薬物プロファイルを示した。また、中国から発送された偽造品は A-2、3、4 であり 3 種の薬物プロファイルを示した。(Table 12)

4-16-3. 溶出挙動

入手した製品の溶出率を測定した結果を Table 11-2 に示した。

日本市販品のレビトラ 20 mg 錠の溶出率を経時的に測定した結果、溶出時間 5・10 分で溶出率 100%に達した。

入手したレビトラ錠 28 サンプルのうち、10 mg OD 錠を除く、26 サンプルの溶出率を測定した結果、真正品は日本市販品と同様の挙動を示した (Figure 11)。偽造品は異なる挙動を示した。偽造品では、崩壊するまでの時間も長く、30 分以降も錠剤の原型をとどめており、崩壊の遅延が認められた (Figure 12)。偽造品の異成分タダラフィシルはこの溶媒の中で溶けないから、溶出率が測定しなかった。しかし、偽造品の異成分シルデナフィルの溶出率が測定した。(Figure 11-1)

4-16-4. 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、Bayer 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、全ての偽造品は、Bayer 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偽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 13 に示した。

スペクトルの一致率について、Bayer 譲渡品と真正品のスペクトルの一致率は 97-98%であり、Bayer 譲渡品と偽造品の一致率は 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ていることから、Bayer 譲渡品と真正品のスペクトルは類似していた一方、Bayer 譲渡品と

偽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、偽造品は 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、Bayer 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、それ以外に偽造品が分類された。偽造品では、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 14)。

4-16-5. NIR 分光分析

得られた NIR スペクトルを Figure 15 に示した。

20 mg 錠の真正品と Bayer 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 Bayer 譲渡品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、Bayer 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 Bayer 譲渡品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、偽造品のピークは約 2330 cm^{-1} 付近に認められ、Bayer 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 15-4)。

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、Bayer 譲渡品と真正品で 1 つ、10 mg OD 錠で 1 つ、それ以外に偽造品が分類された (Figure 16)。

D. 考察

5-1. 未承認規格の製品

本研究において、いずれの国でも承認されていない未承認規格のレビトラ 100 mg 錠がインターネットを介した個人輸入によって入手できたことから、その存在と日本においても消費者が容易に入手できる実態にあることが明らかとなった。正規の規格を大幅に上回る本未承認規格レビトラ 100 mg 錠に表示通りの量のバルデナフィルが含有されていれば、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。しかし、本研究で入手されたレビトラ 100 mg 錠において、主成分であるバルデナフィルの含有は認められず、バイアグラの主成分であるシルデナフィルの含有が確認された。入手されたレビトラ 100 mg 錠の 1 錠あたりシルデナフィルの含有量は 41.8-49.6 mg が確認された。バイアグラ錠の 1 日用量である 25-50 mg を超えない量であったが、初めての人や高齢の人高用量を服用すると過剰摂取になる可能性がある。シルデナフィルが入っていたので、飲んだ本人には効果が感じられ、偽造であることに気づかないままになっているかもしれない。証拠の残らない犯罪物品（完全犯罪）であり、大きな問題である。

5-2. 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。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

20 mg 錠）の平均価格（ 958.8 ± 336.5 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偽造品は、真正品に比べて有意に安価であることが示された（Figure 2）。また、極端に価格が安い製品は偽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偽造品もあるため、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（Figure 1）。

偽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。

5-3. 振込先

本研究において、異なるサイトでも振込先が同一であるサイトが存在した。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。また、振込先が同じサイトにおいて、運営者名の記載は認められず、サイト運営者が同じであるかどうかは不明であるが、1つの組織として複数サイトを運営している可能性が示唆された。

5-4. 入手製品の包装と真正性

入手製品のうち、バラのものは 3 サンプルあった。これらはすべて未承認規格品（100 mg）であり、偽造品であった。ボッ

クスタイプのものは 2 種類あり、そのうち日本市販品と印刷の色調が異なっていた 1 種類が偽造品であった。ボトルタイプの 20 mg 錠については、6 サンプル届き、そのうち 2 サンプルは、サイト上で US 版と記された製品で、真正品であった。日本市販品と包装の色調が異なっていた他の 4 サンプルは、全て偽造品であった。PTP シートのみで届いた 20 mg 錠は、偽造品であった。

以上の結果から、PTP シートの一次包装のみで外箱がない製品やボトルパッケージもないバラ錠の製品等は、偽造品である可能性が高いことが示された。本研究では発見されなかったが、錠剤がたとえ真正品であったとしても、正規のパッケージから取り出された製品は、その品質の担保はない。また、その小分けをライセンスを持たない者が行った場合、合法性は失われる。

5-5. 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 サンプルは偽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 サンプルは偽造品であった。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、偽造品が存在する可能性が示された。しかし、記載があっても真正品が届くとは限らないため、注意が必要である。

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、すべて偽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

製品は偽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偽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、過去に偽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き、真正品が送付されたからと言って信頼できるとは限らない。

5-6. 添付文書

偽造品の添付文書の情報は真正品に比べて、少なく不十分であった。医薬品情報を提供する文書としては適切性に欠けていた。このような添付文書は、医薬品の不適正使用、さらには副作用等の健康被害につながり、消費者の健康被害が危惧される。

5-7. 偽造品の製品相関性

ボトルタイプ 2(10-100-C2-CN-30-1)とボトルタイプ 3(11-20-C3-CN-30-2)は同じサイトから購入した。ボトルタイプ 2 は 100 mg 錠だが、ボトルタイプ 3(20 mg 錠)と成分は同じで、バルディナフィルではなくてシルデナフィルであった。ボトルタイプ 2 とボトルタイプ 3 のシルデナフィル含有量はそれぞれ ($47.3 \text{ mg} \pm 2.9$) と ($49.0 \text{ mg} \pm 1.6$) であり (Table 11-1)、シルデナフィルの含有量に有意差はなかった。

(Student's t-test, $p > 0.05$)

ボトルタイプ 2 とボトルタイプ 3 及びボトルタイプ 4 (13-20-C4-CN-30) の添付文書は同じで、ロット番号も同じであった。しかし、それぞれの有効期限は 1~2 日ずれていた。発送者の名前が同じではなかったが、発送住所は全て中国福建省福州市であった。サイト名と責任者名称が同じではなかったが、住所が全て不特定であった。これらの製品は、同一の業者によって製造されてい

る可能性が考えられる。製造者と発送者との関係には不明であって、個人輸入される商品は不明な流通経路をたどっていると考えられる。

5-8. 製造国と販売国

本研究で入手した製品のうち、記載が確認された製造国は、すべてドイツであり、その住所は、真正品と偽造品でちょっと違うであった。

販売国（販売承認取得国）については、真正品にはトルコまたはアメリカとの記載があり、偽造品には、記載がない。

以上から、製品包装等に記載された製造元情報や販売元情報から真正性を判断することは必ずしも可能ではないと考えられた。

5-9. 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偽造品が混在する可能性が強く示唆されたが、「平成 23 年 インターネットを介した個人輸入 オセルタミビル製剤試買調査」の調査結果は香港から発送されるサンプルが全部真正品であった。これらの国から発送されるサンプル全てが偽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、発送国の情報だけで偽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。

5-10. 税関申告記載

Table 9 に示したように、発送業者が税関申告に記載した内容で、製品名を記載していたものは一つもなかった。「gift」と「Merchandise」及び「other」の記載、内

容物が医薬品であると判断するのは困難であった。また、「雑貨」の記載であった。このように虚偽の税関申告表記をすることで、本来税関で受けるべき検査を受けずに通過してしまう可能性も考えられる。

5-11. 入手製品の外観観察

5-11-1. 外観観察事項

日本市販品と偽造品には外箱とボトル及び PTP シートの印刷の色調の違いが見られたが、すべての偽造品で違いが見られるとは限らない。また、全ての偽造品において記載されていた使用期限が異なったが、使用期限の正否を消費者が判断することは難しいと考えられる。偽造品であっても、外箱または PTP シートに、製造会社、成分名および規格の記載があり、錠剤の形や刻印が類似しているなど、真正品と偽造品の外観上の違いは大きくなく、外観観察により真正性を判断するのは困難であることが示唆された。

5-11-2. 錠剤のサイズと重量

錠剤のサイズについて、譲渡品と偽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、譲渡品と比べて全ての偽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偽造品も存在した。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。

5-11-3. 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。譲渡品や真正品では、淡黄赤色しか確認されなかったが、偽造品では黒や赤などの斑点が確認され、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。

5-11-4. 錠剤表面の色調と色差測定

真正品において、譲渡品との色差は確認されず、一部の偽造品において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、譲渡品との色差がわずかな偽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

5-12. 医薬品の品質と各種分析による偽造医薬品鑑別の可能性

5-12-1. 含量測定

分析を行った 28 サンプル中、品質に問題が認められなかった 11 サンプルは、全て真正品であった。一方、20 mg 錠 13 サンプルと未承認規格の 4 サンプルにおいて、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、これらは全て偽造品であった。また、すべての偽造品から、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。シルデナフィルとバルデナフィルは全然違う成分だから、服用時の注意点や併用禁忌薬なども全然違うと考えられた。これによる健康被害が生じる恐れがある。

しかし、本研究では、3-9-1 に示す HPLC 条件下でのみ分析を行ったため、バルデナフィル、シルデナフィルまたはタダラフィル以外の成分が含有されている可能性は否定できない。

5-12-2. 薬物プロファイル分析

薬物プロファイルに示される製剤に含まれる不純物や微量成分は、その原薬の合成過程や製品の製造工程が異なれば、混在する不純物の種類や量が異なるため、製造ラインに依存した固有のものとなり、正規品とは異なる製造工程を経る偽造医薬品は、正規品と異なった不純物プロファイルを持つものと考えられる。

レビトラ 20 mg 製剤は、日本市販品を含め、4 パターンに分類された。

日本市販品と同じ薬物プロファイルを示したのは、真正品のみであり、偽造品は日本市販品と異なる薬物プロファイルを示した

ことから、偽造医薬品鑑別において、主成分だけでなく、それ以外の含有成分（不純物、微量成分を含む）に着目した薬物プロファイル分析の有用性が示された。

シルデナフィルを含有する偽造品について、H23 年度の試買調査において入手されたシルデナフィル製剤の薬物プロファイルと比較したところ、一致するものはなかったことから、さらに複数の製造ラインが存在していると考えられた。

5-12-3. 溶出試験

10 mg OD 錠を除く 26 サンプルについて溶出率を測定した結果、真正品 9 サンプルは、すべて日本市販品と同様の溶出プロファイルを示し、バルデナフィルを含有しない偽造レビトラ 17 サンプルでは、日本市販品に比べて、崩壊の遅延が認められた。

中国発送の偽造品において崩壊時間が著しく長く、香港発送の偽造品は、日本市販品と比較して 5 分くらい崩壊時間が長いことが確認された。シルデナフィルを含有している偽造品においても十分な効果が得られないことが考えられた。

5-12-4. ラマン散乱分析

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、譲渡品と偽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、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、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、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。

5-12-5. NIR 分光分析

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、譲渡品と偽造品では異なる 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、偽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。

5-13. 保健衛生上の問題点

本研究でレビトラ錠を注文する際、処方箋を要求されることはなかった。レビトラは、医師の処方箋により使用されなくてはならないが、個人輸入で入手すると消費者個人の判断でのみで使用できてしまう。また、バラ、PTP シートタイプに関しては、外箱がなく、添付文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。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る。レビトラ錠の使用において、心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているほか、医薬品相互作用等も知られていることなどから、自己判断での入手、服用は非常に危険である。

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。本製品は偽造品であったが、真正品でこのような事態が生じていた場合、正しい使用期限が分からないまま、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。

本研究において、主成分であるバルデナ

フィルとは異なるシルデナフィルやタダラフィルを含有する偽造レビトラが入手された。当該レビトラを服用した際には、シルデナフィルまたタダラフィルによる作用が生じる可能性があると考えられる。また、今回入手した偽造薬は溶出率がばらつきがある品質不良の製品であった。これらを服用すると効果の出現にさが生じる可能性があると考えられる。

本研究では、錠剤表面の色差測定、薬物プロファイル分析、ラマン散乱分析、および NIR 分光分析による偽造医薬品鑑別を試みた。その結果、今回入手された偽造レビトラを検出することができた。こうした分析技術の応用は、医薬品市場に流通する偽造医薬品を迅速かつ確実に検出し、排除するために重要な取り組みである。

一方で、個人輸入される医薬品は、輸入時の税関申告で医薬品であることが記されていない場合がほとんどであった。輸入差し止め申し立て等で水際対策をとっても、税関で医薬品が輸入されようとしていることに気づかれない可能性がある。偽造医薬品の国内流入を抑止するためには、複数の手段を講じることが必要であると考えられた。

適正な医薬品の使用を徹底するため、輸入者自身のみならず、社会として医薬品の個人輸入に対する危険意識を持つ必要があると考えられる。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。

E. 結論

インターネットを介した個人輸入によって、未承認規格や異成分を含有する偽造レ

ビトラが国内に流入することが明らかとなった。偽造医薬品鑑別において、製品情報の確認や各種分析の有用性が示されたが、輸入者自身がすべての偽造医薬品を検出することは困難である。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、消費者は偽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たく、謝辞にかえさせていただきます。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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/bukyouku/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>]

Table 1. 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

※当研究グループが偽造品を入手したことがあるサイト
n=15 サイト

Table 2. 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	9 (60.0)
代金の支払時期	8 (53.3)
製品の引渡時期	12 (80.0)
代金の支払方法	13 (87.0)
返品の特約に関する事項	13 (86.6)

n=15 サイト

Table 3. 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	7 (47.0)
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

Table 4. 製品概要と真正性

番号	サイト名	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	添付文書	添付文書の言語	真正性
1	サイト 1	01-20-B1-SG-28	Levitra	20 mg	B1	独	土	星 ^{※2}	有	トルコ語	真正品
		022-10-B3-SG-24	Levitra	10 mg	B3	独	土	星	有	トルコ語	真正品
2	サイト 2	02-20-C1-US-30	Levitra	20 mg	C1	独	米	米 ^{※2}	有	英語	真正品
		03-20-B1-SG-28	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
3	サイト 3	04-20-B1-SG-28	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
4	サイト 4	05-20-B1-SG-24	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
5	サイト 5	06-20-A1-HK-30	Levitra	20 mg	A1	記載なし	記載なし	香港	無	無	偽造品
6	サイト 6	07-20-B1-SG-24	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
		07-20-B1-SG-24-1	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
7	サイト 7	08-20-B2-CN-24	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
		08-20-B2-CN-24-1	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
		09-100-D1-CN-30-1	記載なし	100 mg	D1	記載なし	記載なし	中国	無	無	偽造品
8	サイト 8	010-100-C2-CN-30-1	Levitra	100 mg	C2	記載なし	記載なし	中国	有	英語	偽造品
		011-20-C3-CN-30-2	Levitra	20 mg	C3	記載なし	記載なし	中国	有	英語	偽造品
9	サイト 9	012-20-B2-CN-24	Levitra	20 mg	B3	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
		012-20-B2-CN-24-1	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
10	サイト 10	013-20-C4-CN-30	Levitra	20 mg	C4	記載なし	記載なし	中国	有	英語	偽造品
11	サイト 11	014-20-A1-HK-32	Levitra	20 mg	A1	記載なし	記載なし	香港	無	無	偽造品
12	サイト 12	015-20-C1-US-30	Levitra	20 mg	C1	独	米	米	有	英語	真正品
		016-20-B1-SG-24	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
		023-10-B3-SG-24	Levitra	10 mg	B3	独	土	星	有	トルコ語	真正品
13	サイト 13	017-100-D1-CN-30	記載なし	20 mg	D1	記載なし	記載なし	中国	無	無	偽造品
		018-20-B2-CN-24	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
		018-20-B2-CN-24-1	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
14	サイト 14	019-20-C5-CN-30	Levitra	20 mg	C5	記載なし	記載なし	中国	有	英語	偽造品
15	サイト 15	020-100-D1-CN-30	記載なし	100 mg	D1	記載なし	記載なし	中国	無	無	偽造品
		021-20-B2-CN-24	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
		021-20-B2-CN-24-1	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品

※1A, 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 ; 星, シンガポール ; 土, トルコ ; , 独 ; ドイツ ;

Table 4-1. サイト情報と真正性

番号	サイト名	サンプルコード	サイト内製品名	製品名	規格 (mg)	サイト責任者名	所在国	サイト抽出条件	真正性
1	サイト 1	01-20-B1-SG-28	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	英 ^{※2}	a ^{※1}	真正品
		022-10-B3-SG-24	レビトラ OD10 mg	Levitra	10 mg	なし	英	c ^{※4}	真正品
2	サイト 2	02-20-C1-US-30	レビトラ(US 版)	Levitra	20 mg	あり	香港	b	真正品
		03-20-B1-SG-28	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	あり	香港	b	真正品
3	サイト 3	04-20-B1-SG-28	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	英	a ^{※1}	真正品
4	サイト 4	05-20-B1-SG-24	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	泰	a ^{※1}	真正品
5	サイト 5	06-20-A1-HK-30	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{※1}	偽造品
6	サイト 6	07-20-B1-SG-24	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	香港	a ^{※1}	真正品
		07-20-B1-SG-24-1	レビトラ 20mg	Levitra	20 mg	なし	香港	a ^{※1}	真正品
7	サイト 7	08-20-B2-CN-24	レビトラ	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{※1}	偽造品
		08-20-B2-CN-24-1	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{※1}	偽造品
		09-100-D1-CN-30-1	レビトラ 100 mg*30	記載なし	100 mg	なし	なし	c	偽造品
8	サイト 8	010-100-C2-CN-30-1	レビトラ 100 mg*30	Levitra	100 mg	あり	日	c	偽造品
		011-20-C3-CN-30-2	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	あり	日	c ^{※4}	偽造品
9	サイト 9	012-20-B2-CN-24	レビトラ 20 mg*4 錠	Levitra	20 mg	あり	なし	a ^{※1}	偽造品
		012-20-B2-CN-24-1	レビトラ 20 mg*4 錠	Levitra	20 mg	あり	なし	a ^{※1}	偽造品
10	サイト 10	013-20-C4-CN-30	レビトラ(20 mg*30 錠)	Levitra	20 mg	あり	日	a ^{※1}	偽造品
11	サイト 11	014-20-A1-HK-32	レビトラ	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{※1}	偽造品
12	サイト 12	015-20-C1-US-30	レビトラ(バルデナフィル)	Levitra	20 mg	あり	香港	b	真正品
		016-20-B1-SG-24	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	あり	香港	b	真正品
		023-10-B3-SG-24	レビトラ OD10 mg	Levitra	10 mg	あり	香港	b	真正品
13	サイト 13	017-100-D1-CN-30	レビトラ 20 mg	記載なし	20 mg	なし	なし	a ^{※1}	偽造品
		018-20-B2-CN-24	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{※1}	偽造品
		018-20-B2-CN-24-1	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{※1}	偽造品
14	サイト 14	019-20-C5-CN-30	レビトラ 20 mg30 錠	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{※1}	偽造品
15	サイト 15	020-100-D1-CN-30	レビトラ 100 mg*30	記載なし	100 mg	あり	なし	a ^{※1}	偽造品
		021-20-B2-CN-24	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	あり	なし	a ^{※1}	偽造品
		021-20-B2-CN-24-1	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	あり	なし	a ^{※1}	偽造品

^{※1}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 c^{※4} 未承認規格

^{※2} 英, イギリス；泰, タイ；日, 日本；

Table 5 購入価額の比較

真正性	真正品			偽造品						
規格	20 mgUS 版 (n=2)	20 mg (n=7)	10 mgOD (n=2)	100 mg (n=3)	20 mg (n=2)	100 mg (n=1)	20 mg (n=1)	20 mg (n=1)	20 mg (n=1)	20 mg (n=8)
包装形態	ボトル タイプ 1	ボックス タイプ 1	ボックス タイプ 3	バラ	PTP シート	ボトル タイプ 2	ボトル タイプ 3	ボトル タイプ 4	ボトル タイプ 5	ボックス タイプ 2
1錠あたり 価格(円)	4888±14	1216±237	1144±110	316±15	1262±181	323	327	333	333	918.75±44

Table 6. 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	

Table 7. 入手した添付文書の言語

説明書言語	n(%)
トルコ語	9 (32)
アラビア語と英語	8 (29)
英語	6 (21)
説明書なし	5 (18)

Table 8. 発送国

発送国	製品数 (%)	真正品数 (%)	偽造品数 (%)	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

Table 9. 税関申告表記

税関申告記載内容	n(%)
Merchandise	3 (11)
gift	10 (36)
雑貨	11 (39)
other	4 (14)

Table 10. 錠剤表面の色差比較結果 20mg(n=22)及び 100mg (n=4) 錠剤

色差	色差の程度の評価	ΔE^*_{ab} ²⁾	真正品 (n=9)		偽造品 (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⁾ $\Delta E^*_{ab}=[(\Delta L^*)^2+(\Delta a^*)^2+(\Delta b^*)^2]^{1/2}$, L*:明るさ, a*:赤, b*:黄色

$\Delta E^*_{ab}=1.5$ 以下であれば、色差なしと考えられる。

コントロール : Bayer 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。

Table 11-1. 含量試験の結果

No.	サンプルコード	規格	有効成分量(mg) (n=3, mean±SD mg/tablet)			真正性
			バルデナフィル	シルデナフィル	タダラフィル	
-	正規品	20	21±0.18	ND	ND	-
1	01-20-B1-SG-28	20	20.9±0.29	ND	ND	真正品
2	02-20-C1-US-30	20	21.5±0.35	ND	ND	真正品
3	03-20-B1-SG-28	20	21.3±0.18	ND	ND	真正品
4	04-20-B1-SG-28	20	21.5±0.73	ND	ND	真正品
5	05-20-B1-SG-24	20	21.6±0.56	ND	ND	真正品
6	06-20-A1-HK-30	20	ND	40.6±4.3	ND	偽造品
7	07-20-B1-SG-24	20	21.2±0.27	ND	ND	真正品
8	07-20-B1-SG-24-1	20	21.2 (n=1)	ND	ND	真正品
9	08-20-B2-CN-24	20	ND	32.9±1.4	ND	偽造品
10	08-20-B2-CN-24-1	20	ND	31.9±0.97	ND	偽造品
11	09-100-D1-CN-30	100	ND	45.2±0.63	ND	偽造品
12	10-100-C2-CN-30-1	100	ND	47.3±2.9	ND	偽造品
13	11-20-C3-CN-30-2	20	ND	49.0±1.6	ND	偽造品
14	12-20-B2-CN-24	20	ND	32.2±0.9	ND	偽造品
15	12-20-B2-CN-24-1	20	ND	32.3±0.45	ND	偽造品
16	13-20-C4-CN-30	20	ND	36.6±3.2	ND	偽造品
17	14-20-A1-HK-32	20	ND	57.8±3.2	ND	偽造品
18	15-20-C1-US-30	20	21.2±0.41	ND	ND	真正品
19	16-20-B1-SG-24	20	21.8	ND	ND	真正品
20	17-100-D1-CN-30	100	ND	41.8±4.4	ND	偽造品
21	18-20-B2-CN-24	20	ND	28.9±0.2	ND	偽造品
22	18-20-B2-CN-24-1	20	ND	21.8±2.9	3.5±1.8	偽造品
23	19-20-C5-CN-30	20	ND	62.1±3.6	ND	偽造品
24	20-100-D1-CN-30	100	ND	49.6±1.0	ND	偽造品
25	21-20-B2-CN-24	20	ND	33.6±0.91	ND	偽造品
26	21-20-B2-CN-24-1	20	ND	18.4±0.7	4.0±0.6	偽造品
27	22-10-B3-SG-24	100D	10.7±0.17	ND	ND	真正品
28	23-10-B3-SG-24	100D	10.7±0.08	ND	ND	真正品

*ND ;Not detected

Table 11-2. 溶出試験の結果

No.	サンプルコード	規格	溶出率 (%) 1 錠				真正性
			5 min	10 min	15 min	30 min	
-	正規品	20	94.3	102.5	107	106.7	-
1	01-20-B1-SG-28	20	90	97.3	102.9	102.9	真正品
2	02-20-C1-US-30	20	87.5	100.3	103.2	106.7	真正品
3	03-20-B1-SG-28	20	102.5	107.9	104.5	100.4	真正品
4	04-20-B1-SG-28	20	105	106.2	104.7	104.3	真正品
5	05-20-B1-SG-24	20	94.1	100.2	103.2	103.6	真正品
6	06-20-A1-HK-30	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
7	07-20-B1-SG-24	20	106.2	108.4	106.7	106	真正品
8	07-20-B1-SG-24-1	20	98.5	101.6	103	107.6	真正品
9	08-20-B2-CN-24	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
10	08-20-B2-CN-24-1	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
11	09-100-D1-CN-30	100	ND	ND	ND	ND	偽造品
12	10-100-C2-CN-30-1	100	ND	ND	ND	ND	偽造品
13	11-20-C3-CN-30-2	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
14	12-20-B2-CN-24	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
15	12-20-B2-CN-24-1	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
16	13-20-C4-CN-30	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
17	14-20-A1-HK-32	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
18	15-20-C1-US-30	20	103.5	105.4	104.9	104.9	真正品
19	16-20-B1-SG-24	20	92.3	102.1	101.6	103.3	真正品
20	17-100-D1-CN-30	100	ND	ND	ND	ND	偽造品
21	18-20-B2-CN-24	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
22	18-20-B2-CN-24-1	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
23	19-20-C5-CN-30	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
24	20-100-D1-CN-30	100	ND	ND	ND	ND	偽造品
25	21-20-B2-CN-24	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
26	21-20-B2-CN-24-1	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
27	22-10-B3-SG-24	100D	-	-	-	-	真正品
28	23-10-B3-SG-24	100D	-	-	-	-	真正品

*ND ;Not detected

Table 12. 不純物プロファイル

番号	サイト名称	サンプルコード	不純物プロファイル No.			
			A1	A2	A3	A4
1	サイト 1	01-20-B1-SG-28	○			
		22-10-B3-SG-24	○			
2	サイト 2	02-20-C1-US-30	○			
		03-20-B1-SG-28	○			
3	サイト 3	04-20-B1-SG-28	○			
4	サイト 4	05-20-B1-SG-24	○			
5	サイト 5	06-20-A1-HK-30		○		
6	サイト 6	07-20-B1-SG-24	○			
		07-20-B1-SG-24-1	○			
7	サイト 7	08-20-B2-CN-24		○		
		08-20-B2-CN-24-1		○		
		09-100-D1-CN-30		○		
8	サイト 8	010-100-C2-CN-30-1		○		
		11-20-C3-CN-30-2		○		
9	サイト 9	12-20-B2-CN-24		○		
		12-20-B2-CN-24-1		○		
10	サイト 10	13-20-C4-CN-30			○	
11	サイト 11	14-20-A1-HK-32		○		
12	サイト 12	15-20-C1-US-30	○			
		16-20-B1-SG-24	○			
		23-10-B3-SG-24	○			
13	サイト 13	17-100-D1-CN-30		○		
		18-20-B2-CN-24		○		
		18-20-B2-CN-24-1				○
14	サイト 14	19-20-C5-CN-30		○		
15	サイト 15	20-100-D1-CN-30		○		
		21-20-B2-CN-24		○		
		21-20-B2-CN-24-1				○

Table.13 添付文書

真正性	真正品	偽造品				
包装	ボックスタイプ 1 と 3 (n=9)	ボックスタイプ 2 (n=8)	ボトルタイプ 2 (n=1)	ボトルタイプ 3 (n=1)	ボトルタイプ 4 (n=1)	ボトルタイプ 5 (n=1)
	ボトルタイプ 1 (n=2)					
表示含量	20 mg/10 mgOD	20 mg	100 mg	20 mg	20 mg	20 mg
原語	ボックスタイプ 1 と 3 トルコ語	英語とアラビア語	英語			
	ボトルタイプ 1 英語					
冒頭部	経口摂取してください。 本医薬品の使用を開始する際には、本「取扱説明書」を注意してお読みください。重要な情報が含まれています。 ・本取扱説明書は保管してください。後に、もう一度読む必要が出てくるかも知れません。 ・もしこれ以外に疑問が生じた場合には、かかりつけの医師か薬局にご相談ください。 ・本医薬品はあなた個人のために処方されたものです。他の人には渡さないで下さい。 ・本医薬品の使用中に医師または病院にかかる場合には、本医薬品を使用中であることを医師に伝えてください。 ・本説明書に記載されていることに必ず従ってください。あなたに推奨されている用量を超える、あるいは下回る量の薬を用いないでください。	使用前にお読みください。 取扱説明 レビトラ 20 mg の説明	使用前にお読みください。 取扱説明 レビトラ 20 mg の説明	使用前にお読みください。 取扱説明 レビトラ 20 mg の説明	使用前にお読みください。 取扱説明 レビトラ 20 mg の説明	ブランド：「Ai Li」(Figure6) (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。) 商 品 名 : 「 vardenafil hydrochloric acid tablets」
剤形	フィルムコーティング錠					
有効成分	1 錠中に 20 mg のバルデナフィルに相当する 23.705 mg のバルデナフ	バルデナフィル塩酸塩三水合物	バルデナフィル塩酸塩三水合物	バルデナフィル塩酸塩三水合物	バルデナフィル塩酸塩三水合物	記載なし

	イル塩酸塩三水和物を含有/ 1錠中に 10 mg のバルデナフィルに相当する 11.852 mg のバルデナフィル塩酸塩三水和物を含有しています。					
添加物	クロスボビドン、ステアリン酸 Mg、微結晶セルロース、コロイド状無水二酸化ケイ素、マクロゴール 400、ヒプロメロース、二酸化チタン、黄色酸化第二鉄、赤色酸化第二鉄/アスパルテーム、ミントアロマ、ステアリン酸 Mg、クロスボビドン、マンニトール、コロイド状含水ケイ酸、ソルビトール	クロスボビドン、ステアリン酸 Mg、微結晶セルロース、コロイド状無水二酸化ケイ素、マクロゴール 400、ヒプロメロース、二酸化チタン、黄色酸化第二鉄 (E171)、赤色酸化第二鉄 (E172)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
外形	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
警告	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
禁忌	・薬品中の成分のいずれか一つに対するアレルギーがある場合 ・心臓疾患で使用される硝酸系薬を使用している場合 ・HIV（ヒト免疫不全ウイルス）の治療に使用する薬（インジナビルまたはリトナビル等）を服用している場合 ・非動脈炎性前部虚血性視神経症と呼ばれる眼の病気がある場合	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
効能・効果	・「レビトラ」は、フィルムコーティングされた錠剤としてお使いいただくものです。「レビトラ」の有効成分であるバルデナフィルは、ホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE5) 阻害剤と呼ばれる薬のグループに属しています。PDE5 の活動が制限されることで、筋肉の弛緩やペニスへの血液流入量の増加につな	勃起不全	勃起不全	勃起不全	勃起不全	勃起不全

	がり、結果としてペニスを硬くします。 ・「レビトラ」は一方の表面にBAYERのロゴ、もう一方の表面に「20」が刻印されたオレンジ色の丸い錠剤です。一箱は2錠あるいは4錠入りです。 ・「レビトラ」は、男性における勃起不全（ED）の治療に使用するものです。勃起不全とは、男性が性行為を行う際に必要なペニスの硬さが得られない、または硬さを維持できないという状態です。/ ・「レビトラ OD」は口の中で溶ける錠剤としてお使いいただくものです。「レビトラ」の有効成分であるバルデナフィルは、ホスホジエステラーゼ5型（PDE5）阻害剤と呼ばれる薬のグループに属しています。PDE5の活動が制限されることで、筋肉の弛緩やペニスへの血液流入量の増加につながり、結果としてペニスを硬くします。 ・「レビトラ」は白色かつ表面に刻印のない錠剤のかたちをしています。一箱は1錠、2錠あるいは4錠入りです。 ・「レビトラ」は、男性における勃起不全（ED）の治療に使用するものです。勃起不全とは、男性が性行為を行う際に必要なペニスの硬さが得られない、または硬さ					
--	--	--	--	--	--	--

	を維持できないという状態です。					
用法・用量	医師が他の方法を推奨しないかぎり、「レビトラ」を性行為の大体 25～60 分前に服用してください。 医師が推奨する用量を、一日に最大 1 回まで服用することをお勧めします。 治験の結果、「レビトラ」を性行為の 4～5 時間前に服用した場合にも効果があることが認められています。 反応を得るには、性的興奮が必要です。 服用経路および方法： 「レビトラ」は経口で服用します。食事と一緒に、または単独で摂取できます。 特殊な使用状況： 腎機能障害：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。 肝機能障害：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。 もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるという感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：	医師が他の方法を推奨しないかぎり、「レビトラ」を性行為の大体 25～60 分前に服用してください。 医師が推奨する用量を、一日に最大 1 回まで服用することをお勧めします。 治験の結果、「レビトラ」を性行為の 4～5 時間前に服用した場合にも効果があることが認められています。 反応を得るには、性的興奮が必要です。 服用経路および方法： 「レビトラ」は経口で服用します。食事と一緒に、または単独で摂取できます。 特殊な使用状況： 腎機能障害：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。 肝機能障害：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。 もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるという感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：	医師が他の方法を推奨しないかぎり、「レビトラ」を性行為の大体 25～60 分前に服用してください。 医師が推奨する用量を、一日に最大 1 回まで服用することをお勧めします。 治験の結果、「レビトラ」を性行為の 4～5 時間前に服用した場合にも効果があることが認められています。 反応を得るには、性的興奮が必要です。 服用経路および方法： 「レビトラ」は経口で服用します。食事と一緒に、または単独で摂取できます。 特殊な使用状況： 腎機能障害：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。 肝機能障害：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。 もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるという感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：	医師が他の方法を推奨しないかぎり、「レビトラ」を性行為の大体 25～60 分前に服用してください。 医師が推奨する用量を、一日に最大 1 回まで服用することをお勧めします。 治験の結果、「レビトラ」を性行為の 4～5 時間前に服用した場合にも効果があることが認められています。 反応を得るには、性的興奮が必要です。 服用経路および方法： 「レビトラ」は経口で服用します。食事と一緒に、または単独で摂取できます。 特殊な使用状況： 腎機能障害：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。 肝機能障害：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。 もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるという感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：	医師が他の方法を推奨しないかぎり、「レビトラ」を性行為の大体 25～60 分前に服用してください。 医師が推奨する用量を、一日に最大 1 回まで服用することをお勧めします。 治験の結果、「レビトラ」を性行為の 4～5 時間前に服用した場合にも効果があることが認められています。 反応を得るには、性的興奮が必要です。 服用経路および方法： 「レビトラ」は経口で服用します。食事と一緒に、または単独で摂取できます。 特殊な使用状況： 腎機能障害：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。 肝機能障害：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。 もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるという感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：	用法 性行為前の 25～60 分前に経口摂取してください。

	決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中・の痛みが見られるおそれがあります。 「レビトラ」の使用を忘れた場合： 忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。	決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中・の痛みが見られるおそれがあります。 「レビトラ」の使用を忘れた場合： 忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。	決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中・の痛みが見られるおそれがあります。 「レビトラ」の使用を忘れた場合： 忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。	決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中・の痛みが見られるおそれがあります。 「レビトラ」の使用を忘れた場合： 忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。	決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中・の痛みが見られるおそれがあります。 「レビトラ」の使用を忘れた場合： 忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。	
使用上の注意	心臓疾患がある場合 低血圧の場合 心臓から出る血管が狭窄を起こしている場合 心拍に異常がある場合 ペニスに構造的な欠陥がある場合 血球の破壊による貧血、血液細胞で増殖するがん等の病気がある場合 □勃起不全の治療で他の薬を使用している場合 重度の肝機能障害がある場合 透析を必要とする腎機能障害がある場合 心臓疾患がある場合 低血圧 家族性の眼の病気がある場合 以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 胃潰瘍がある場合 出血性障害がある場合 勃起不全の治療で	レビトラの使用前に注意すること 以下の場合には「レビトラ」を「使用しないでください」 万が一薬品中の成分のいずれか一つに対するアレルギーがある場合 心臓疾患で使われる硝酸系を使用している場合 重度の肝機能障害がある場合 透析を必要とする腎機能障害がある場合 心臓疾患がある場合 低血圧 家族性の眼の病気がある場合 以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 胃潰瘍がある場合 出血性障害がある場合 勃起不全の治療で	レビトラの使用前に注意すること 以下の場合には「レビトラ」を「使用しないでください」 万が一薬品中の成分のいずれか一つに対するアレルギーがある場合 心臓疾患で使われる硝酸系を使用している場合 重度の肝機能障害がある場合 透析を必要とする腎機能障害がある場合 心臓疾患がある場合 低血圧 家族性の眼の病気がある場合 以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 胃潰瘍がある場合 出血性障害がある場合 勃起不全の治療で	レビトラの使用前に注意すること 以下の場合には「レビトラ」を「使用しないでください」 万が一薬品中の成分のいずれか一つに対するアレルギーがある場合 心臓疾患で使われる硝酸系を使用している場合 重度の肝機能障害がある場合 透析を必要とする腎機能障害がある場合 心臓疾患がある場合 低血圧 家族性の眼の病気がある場合 以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 胃潰瘍がある場合 出血性障害がある場合 勃起不全の治療で	レビトラの使用前に注意すること 以下の場合には「レビトラ」を「使用しないでください」 万が一薬品中の成分のいずれか一つに対するアレルギーがある場合 心臓疾患で使われる硝酸系を使用している場合 重度の肝機能障害がある場合 透析を必要とする腎機能障害がある場合 心臓疾患がある場合 低血圧 家族性の眼の病気がある場合 以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 胃潰瘍がある場合 出血性障害がある場合 勃起不全の治療で	注意事項 65 歳以上の高齢者は 5 mg を服用して下さい。

高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断系の薬を使用している場合 抗真菌薬を使用している場合 抗生物質の一種であるエリスロマイシンまたはクラリスロマイシンを使用している場合 HIV 治療に用いられる薬を使用している場合 出血性障害がある場合 胃潰瘍がある場合 血栓溶解薬であるヘパリンを使用している場合 「レビトラ」を食べ物、飲み物と一緒に服用すること 「レビトラ」は食べ物と一緒に、または単独で摂取できます。ただし薬の効果を遅らせるおそれがあるため、重い食事または油っこい食事の後には服用されないことをお勧めします。 車両の運転および機械の操作 「レビトラ」がどのような反応を引き起こすかを確認しないうちは、車両の運転や機械の操作中の使用は避けてください。 腎機能障害がある場合：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。 肝機能障害がある場合：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者	他の薬を使用している場合 「レビトラ」を食べ物、飲み物と一緒に服用すること 「レビトラ」は食べ物と一緒に、または単独で摂取できます。ただし薬の効果を遅らせるおそれがあるため、重い食事または油っこい食事の後には服用されないことをお勧めします。 グレープフルーツジュースと一緒に飲まないでください。 お酒を飲まないでください。 車両の運転および機械の操作 「レビトラ」を服用したら、視覚障害と昏倒の可能性があります。車両の運転や機械の操作中の使用は避けてください。	他の薬を使用している場合 「レビトラ」を食べ物、飲み物と一緒に服用すること 「レビトラ」は食べ物と一緒に、または単独で摂取できます。ただし薬の効果を遅らせるおそれがあるため、重い食事または油っこい食事の後には服用されないことをお勧めします。 車両の運転および機械の操作 「レビトラ」を服用したら、視覚障害と昏倒の可能性があります。車両の運転や機械の操作中の使用は避けてください。	他の薬を使用している場合 「レビトラ」を食べ物、飲み物と一緒に服用すること 「レビトラ」は食べ物と一緒に、または単独で摂取できます。ただし薬の効果を遅らせるおそれがあるため、重い食事または油っこい食事の後には服用されないことをお勧めします。 車両の運転および機械の操作 「レビトラ」を服用したら、視覚障害と昏倒の可能性があります。車両の運転や機械の操作中の使用は避けてください。	他の薬を使用している場合 「レビトラ」を食べ物、飲み物と一緒に服用すること 「レビトラ」は食べ物と一緒に、または単独で摂取できます。ただし薬の効果を遅らせるおそれがあるため、重い食事または油っこい食事の後には服用されないことをお勧めします。 車両の運転および機械の操作 「レビトラ」を服用したら、視覚障害と昏倒の可能性があります。車両の運転や機械の操作中の使用は避けてください。	
--	---	--	--	--	--

	は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。 もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるという感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。					
相互作用	他の薬との併用 ある種の薬と併用した場合、「レビトラ」の効果が変わるおそれがあります。以下の薬を使用している場合には、かかりつけの医師に伝えてください。 抗生物質であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン 真菌症の治療に用いられるケトコナゾール、イトラコナゾール HIV 治療に用いられるインジナビル、リトナビル 心臓疾患に使用される硝酸薬および一酸化窒素供与剤 高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断薬（タムスロシンまたはテラゾシン等） もし、処方箋の有無にかかわらず、何らかの薬を現在使用中または最近使用した場合は、その旨をかかりつけの医師か薬局に伝えてください。	他の薬との併用 ある種の薬と併用した場合、「レビトラ」の効果が変わるおそれがあります。以下の薬を使用している場合には、かかりつけの医師に伝えてください。 抗生物質であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン 真菌症の治療に用いられるケトコナゾール、イトラコナゾール HIV 治療に用いられるインジナビル、リトナビル 心臓疾患に使用される硝酸薬および一酸化窒素供与剤 高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断薬（タムスロシンまたはテラゾシン等） もし、処方箋の有無にかかわらず、何らかの薬を現在使用中または最近使用した場合は、その旨をかかりつけの医師か薬局に伝えてください。	他の薬との併用 ある種の薬と併用した場合、「レビトラ」の効果が変わるおそれがあります。以下の薬を使用している場合には、かかりつけの医師に伝えてください。 抗生物質であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン 真菌症の治療に用いられるケトコナゾール、イトラコナゾール HIV 治療に用いられるインジナビル、リトナビル 心臓疾患に使用される硝酸薬および一酸化窒素供与剤 高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断薬（タムスロシンまたはテラゾシン等） もし、処方箋の有無にかかわらず、何らかの薬を現在使用中または最近使用した場合は、その旨をかかりつけの医師か薬局に伝えてください。	他の薬との併用 ある種の薬と併用した場合、「レビトラ」の効果が変わるおそれがあります。以下の薬を使用している場合には、かかりつけの医師に伝えてください。 抗生物質であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン 真菌症の治療に用いられるケトコナゾール、イトラコナゾール HIV 治療に用いられるインジナビル、リトナビル 心臓疾患に使用される硝酸薬および一酸化窒素供与剤 高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断薬（タムスロシンまたはテラゾシン等） もし、処方箋の有無にかかわらず、何らかの薬を現在使用中または最近使用した場合は、その旨をかかりつけの医師か薬局に伝えてください。	他の薬との併用 ある種の薬と併用した場合、「レビトラ」の効果が変わるおそれがあります。以下の薬を使用している場合には、かかりつけの医師に伝えてください。 抗生物質であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン 真菌症の治療に用いられるケトコナゾール、イトラコナゾール HIV 治療に用いられるインジナビル、リトナビル 心臓疾患に使用される硝酸薬および一酸化窒素供与剤 高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断薬（タムスロシンまたはテラゾシン等） もし、処方箋の有無にかかわらず、何らかの薬を現在使用中または最近使用した場合は、その旨をかかりつけの医師か薬局に伝えてください。	記載なし
副作用	以下の症状のうちいずれかひとつに気づいた場合には、すぐにかかりつけの医師に報告するか、最も近い病院の救急窓口に行ってください。	頭痛 顔の発赤 鼻閉 消化不良 疲労 昏倒 光過敏 血圧の上昇	頭痛 顔の発赤 鼻閉 消化不良 疲労 昏倒 光過敏 血圧の上昇	頭痛 顔の発赤 鼻閉 消化不良 疲労 昏倒 光過敏 血圧の上昇	頭痛 顔の発赤 鼻閉 消化不良 疲労 昏倒 光過敏 血圧の上昇	世界で7800患者を ED 治療ために服用する。

	視覚障害 突発性難聴または 聴覚の低下 血圧の上昇 血圧の低下 立ち上がる際に起 こる血圧低下 息切れ 昏倒 胸の痛み 視覚低下 発作 感覚の低下 感覚異常 目のかすみ 動悸 心拍数の上昇 めまい 以下の症状のうち いずれかひとつに 気づいた場合に は、かかりつけの 医師に報告してく ださい。 頭痛 顔の発赤 めまい 鼻づまり 消化不良 吐き気 傾眠 流涙の増加 鼻血 背中での痛み 肉痛 緊張 筋肉のこわばり 勃起増大 不随意勃起 感冒及び感冒様症 状 不眠 ヒリヒリ感 異なる色彩を識別 できない視覚異常 目の炎症 目の痛み 光過敏 耳鳴り 鼻閉 腹痛 下痢 口の渇き 胃炎 胃酸の食道への逆 流 食道炎 飲み込みづらさ 激しい発汗 嘔吐 関節痛 首の痛み 射精障害	血圧の低下 筋肉のこわばり 視覚障害	血圧の低下 筋肉のこわばり 視覚障害	血圧の低下 筋肉のこわばり 視覚障害	血圧の低下 筋肉のこわばり 視覚障害	
--	--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--

	疲労 不快感 極めて高頻度：頭痛、顔の発赤（顔の発赤とともにヒリヒリ感、ほてり、紅斑を含む）					
高齢者への投与	高齢患者は用量を調節する必要はありません。	記載なし	記載なし	：記載なし	記載なし	記載なし
妊婦，産婦，授乳婦等への投与	「レビトラ」は男性用です。女性、赤ちゃん、子供には使用しないでください。	「レビトラ」は男性用です。女性には使用しないでください。	「レビトラ」は男性用です。女性には使用しないでください。	「レビトラ」は男性用です。女性には使用しないでください。	「レビトラ」は男性用です。女性には使用しないでください。	記載なし
小児等への投与	子供および思春期にある人は使用できません。	子供の使用：子供及び思春期にある人は使用できません。	子供の使用：子供及び思春期にある人は使用できません。	子供の使用：子供及び思春期にある人は使用できません。	子供の使用：子供及び思春期にある人は使用できません。	記載なし
過量投与	決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中・の痛みが見られるおそれがあります。	決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：医師か薬局に相談してください	決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：医師か薬局に相談してください。	決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：医師か薬局に相談してください。	決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：医師か薬局に相談してください。	記載なし
適用上の注意	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
その他の注意	「レビトラ」の使用を忘れた場合：忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
薬物動態	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
臨床成績						
薬効薬理						
有効成分に関する理化学的知見						
包装						
主要文献						
文献請求先						
問い合わせ先						
製造販売元	認可所有者：パイ	製造所：パイエ	製造所：パイエ	製造所：パイエ	製造所：パイエ	製造所：パイエ

	エル・トルコ化学 工業有限会社 製造所：バイエル・ ファーマ AG、 レバークーゼン・ド イツ	ル・ファーマ AG、 レバークーゼン・ド イツ	ル・ファーマ AG、 ドイツ	ル・ファーマ AG、 ドイツ	ル・ファーマ AG、 ドイツ	ル・ファーマ AG、ドイツ
保存方法	「レビトラ」は、 子供の目と手の届 かない場所で、包 装のままで保管し てください。 25℃以下の室温で 保管してくださ い。 使用期限に従って 服用してくださ い。	子供の目と手の届 かない場所で、包 装のままで保管し てください。 使用期限に従って 服用してくださ い。	子供の目と手の届 かない場所で、包 装のままで保管し てください。 使用期限に従って 服用してくださ い。	子供の目と手の届 かない場所で、包 装のままで保管し てください。 使用期限に従って 服用してくださ い。	子供の目と手の届 かない場所で、包 装のままで保管し てください。 使用期限に従って 服用してくださ い。	子供の目と手の 届かない場所で、 包装のままで保 管してください。 使用期限に従っ て服用してくだ さい。

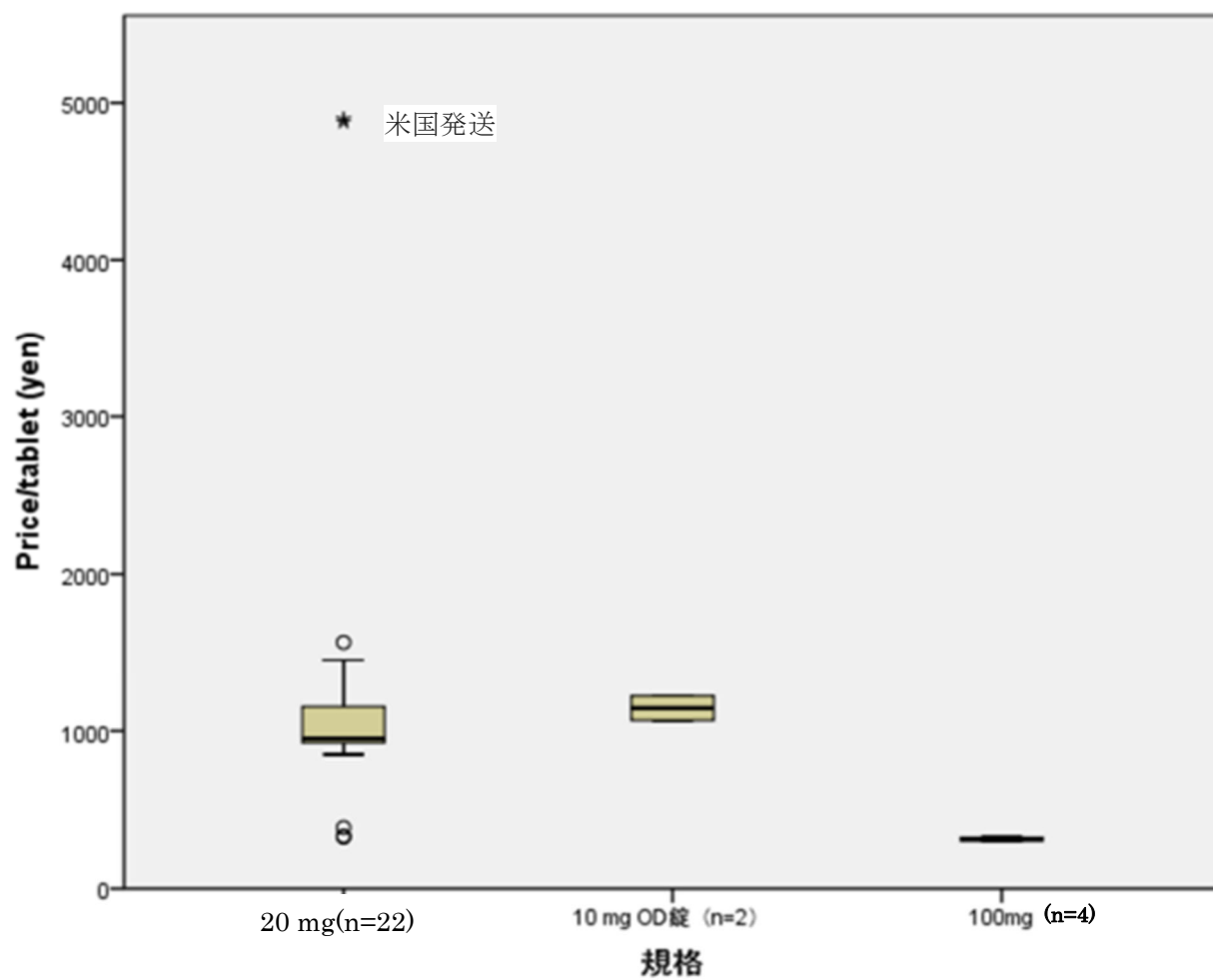


図 1. レビトラ 1 錠あたりの価格（送料・手数料を含む）：規格毎での比較

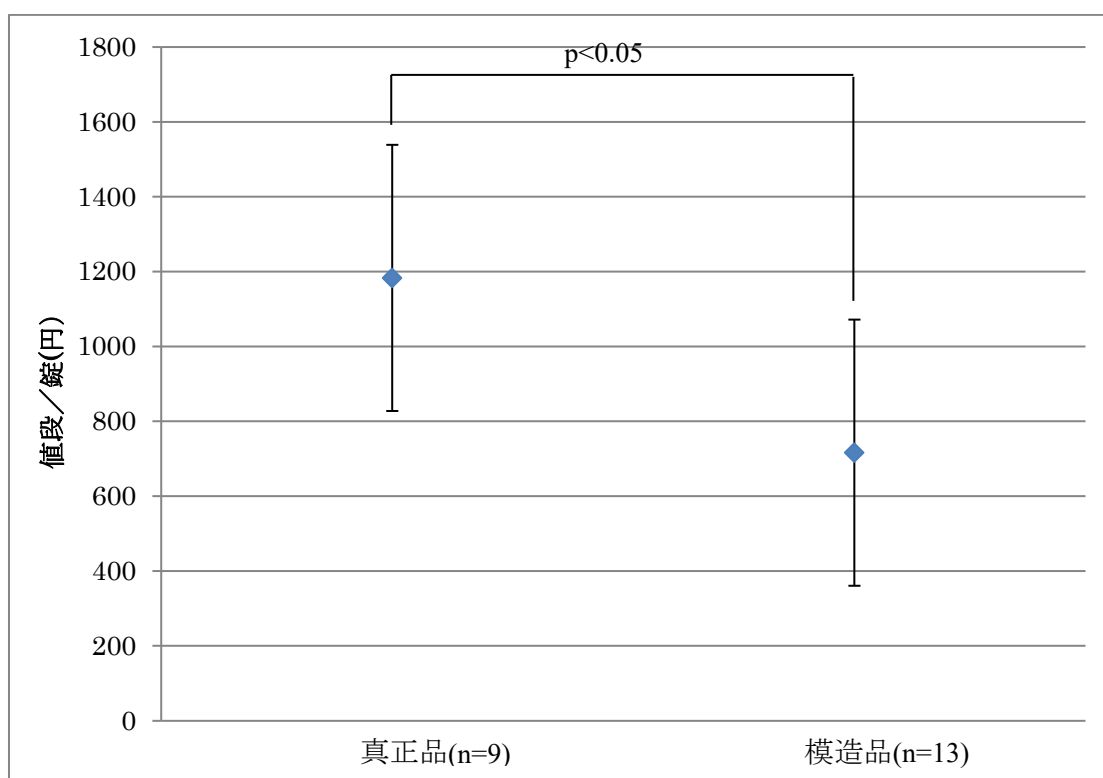


図 2. レビトラ（20 mg）1錠あたりの平均価格（mean±SD，送料・手数料込み）：20 mg 錠での比較（Student's t-test）



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：真正品）



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)

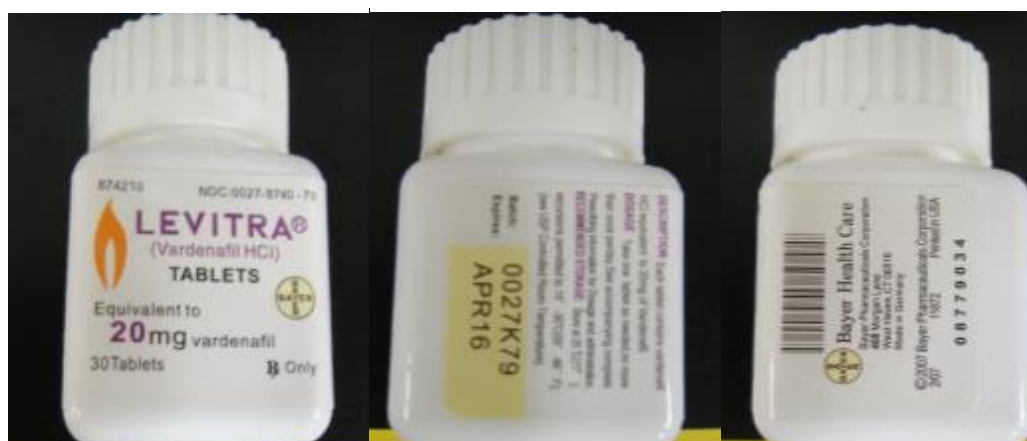


図 5-4. ボトルタイプ 4 のレビトラ（13-20-C4-CN-30：模造品）



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



“Brand: Ai lida”との記載



Figure 6 ボトルタイプ 5 のレビトラの説明書（019-20-C5-CN-30：偽造品）

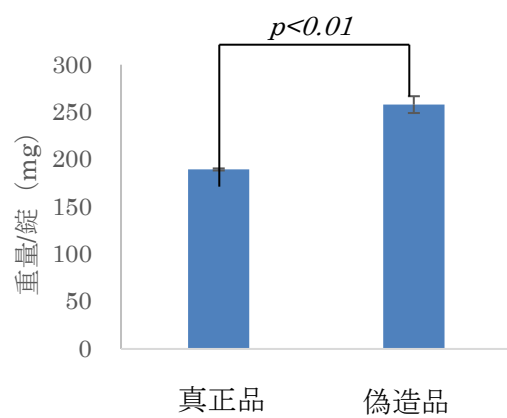
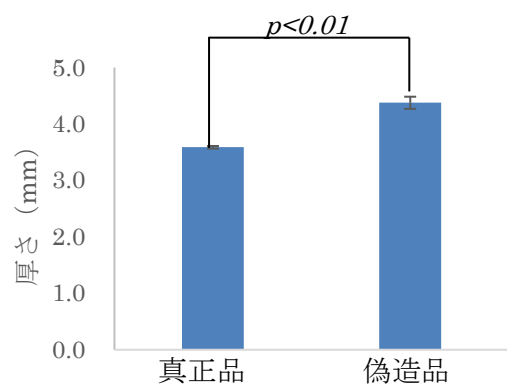
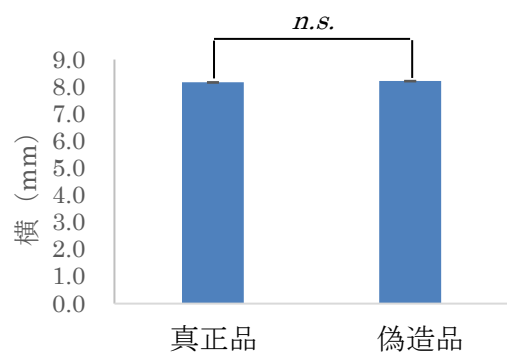
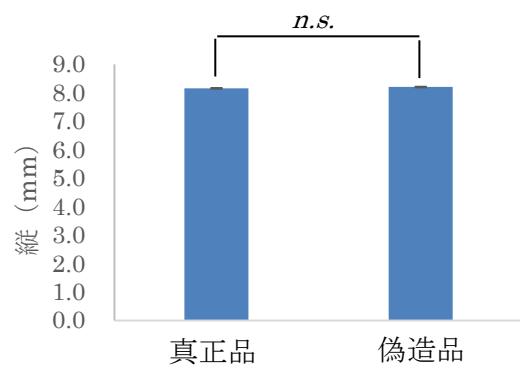


Figure.7 20 mg 錠剤のサイズと重量の比較

20 mg 真正品 (n=9)
 20 mg 偽造品 (n=13)
 真正品の最大厚 < 偽造品の最小厚
 真正品の最大重量 < 偽造品の最小重量



Figure.7-1 Bayer 譲渡品、20 mg 偽造品、100 mg 偽造品
 (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 偽造品、右：100 mg 偽造品の錠剤)



日本市販品



真正品 02-20-C1-US-30 (ボトル)



真正品 07-20-B1-SG-24 (ボックス)



日本市販品

偽造品 011-20-C4-CN-30-2 (ボトル)



日本市販品

偽造品 021-20-B2-CN-24 (ボックス)



10 mgOD 錠 022-10-B3-SG-24

Figure.8 錠剤表面の色調の比較



A. 20 mg Bayer 譲渡品



B. 20 mg 真正品 (02-20-C1-US-30)

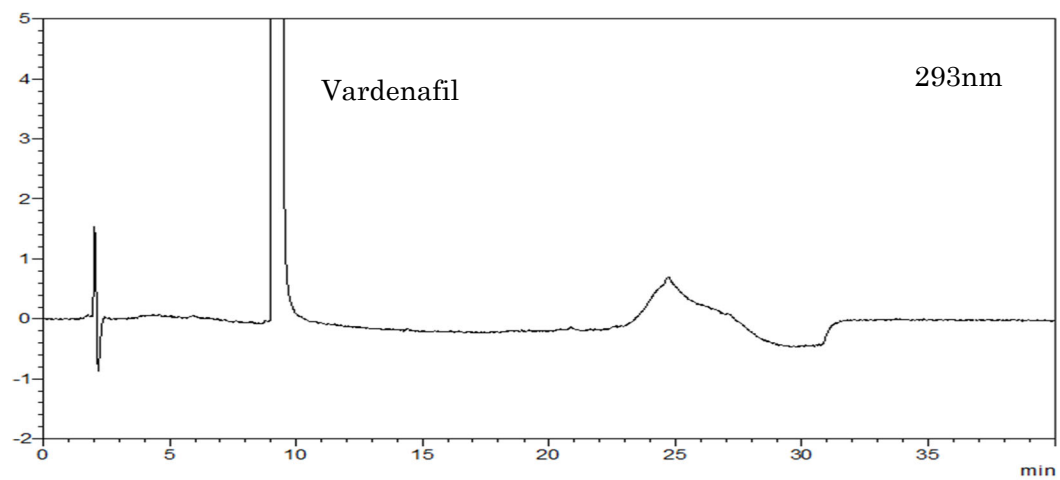


C. 20 mg 偽造品 (06-20-A1-HK-30)

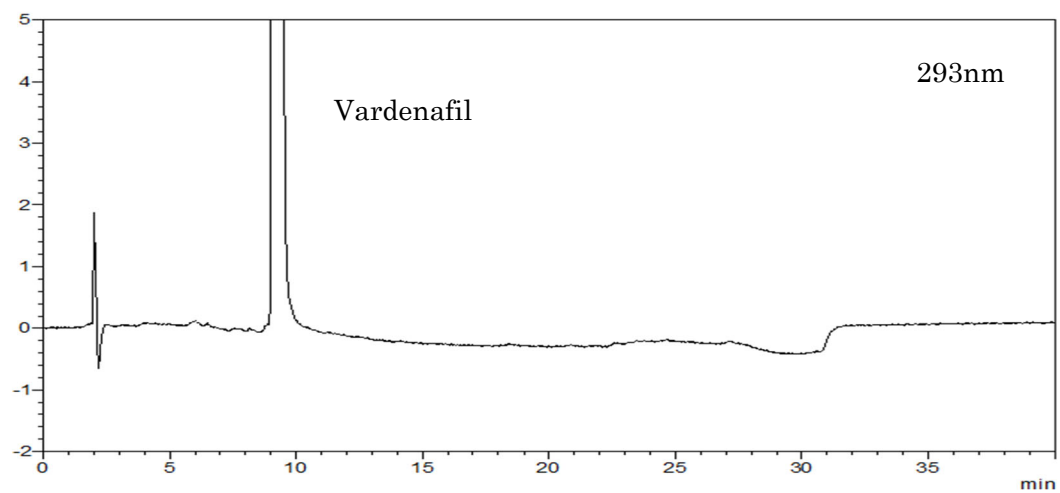


Figure 9. レビトラ 20 mg の顕微鏡観察写真 (500 倍拡大)

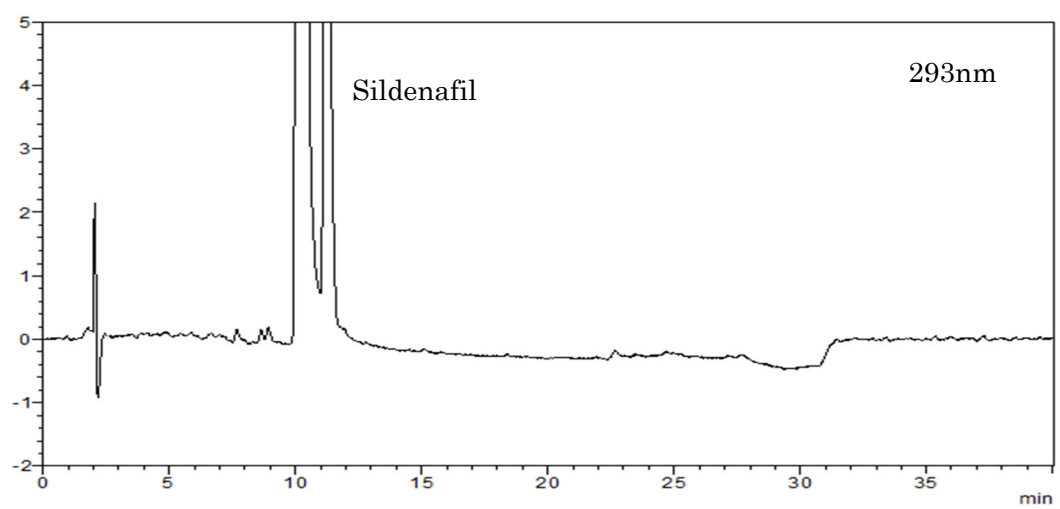
(A)
mAU



(B)
mAU



(C)
mAU



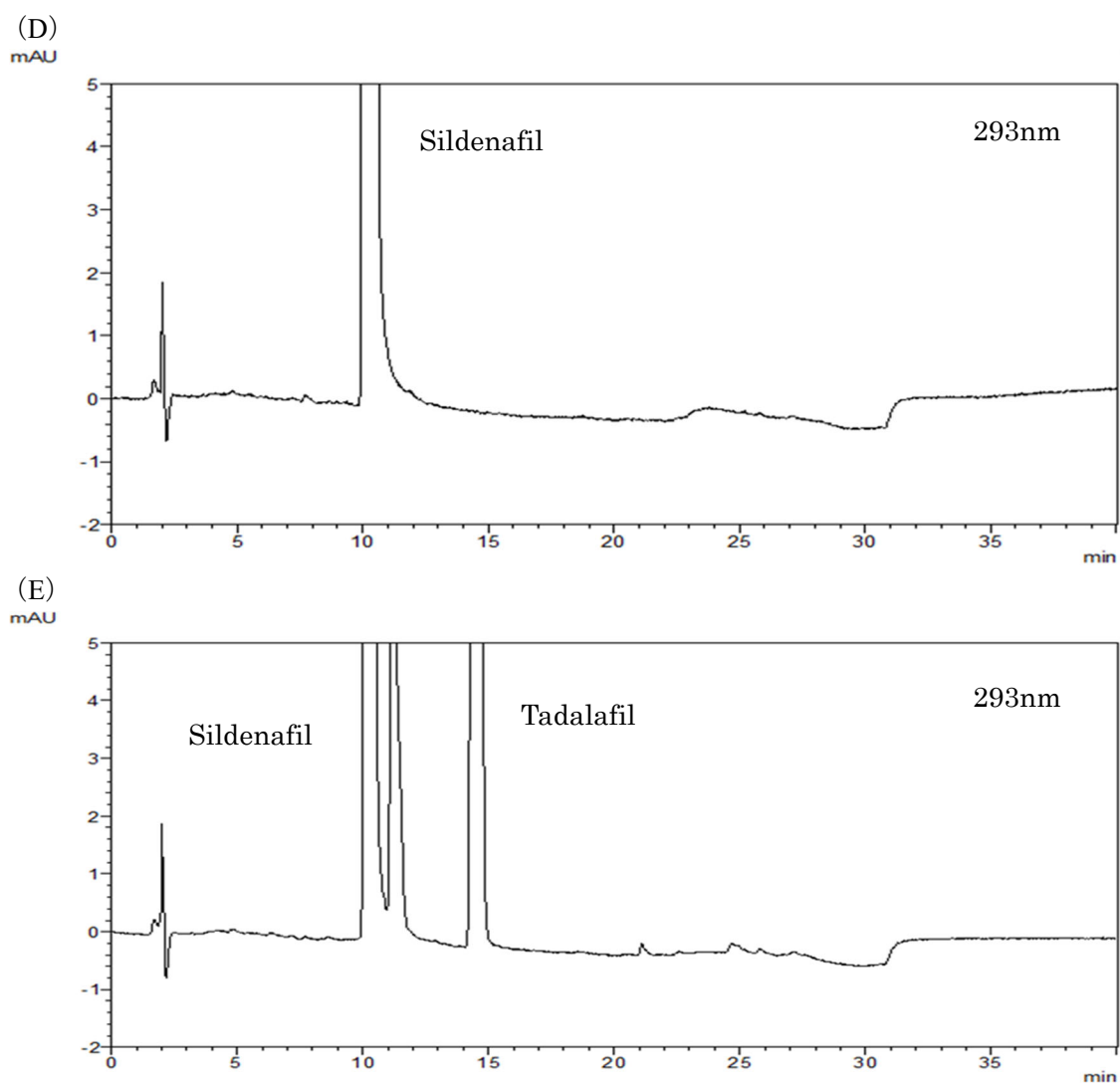


Figure 10 薬物プロファイル分析

- (A) 20 mg 日本市販品の HPLC クロマトグラム (A-1)
- (B) 20 mg 真正品 (01-20-B1-SG-28) の HPLC クロマトグラム(A-1)
- (C) 20 mg 偽造品 (08-20-B2-CN-24) の HPLC クロマトグラム (A-2)
- (D) 20 mg 偽造品 (13-20-C4-CN-30) の HPLC クロマトグラム (A-3)
- (E) 20 mg 偽造品 (018-20-B2-CN-24-1) の HPLC クロマトグラム (A-4)

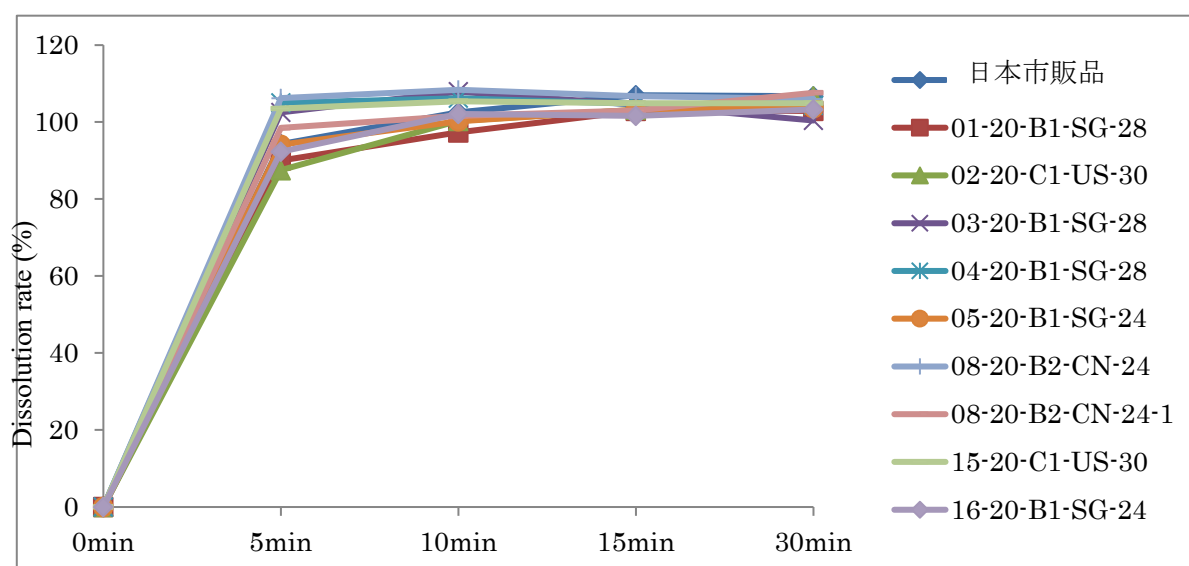


Figure 11 溶出プロファイル (バルデナフィル) 20 mg 日本市販品と 20 mg 真正品 (n=1)

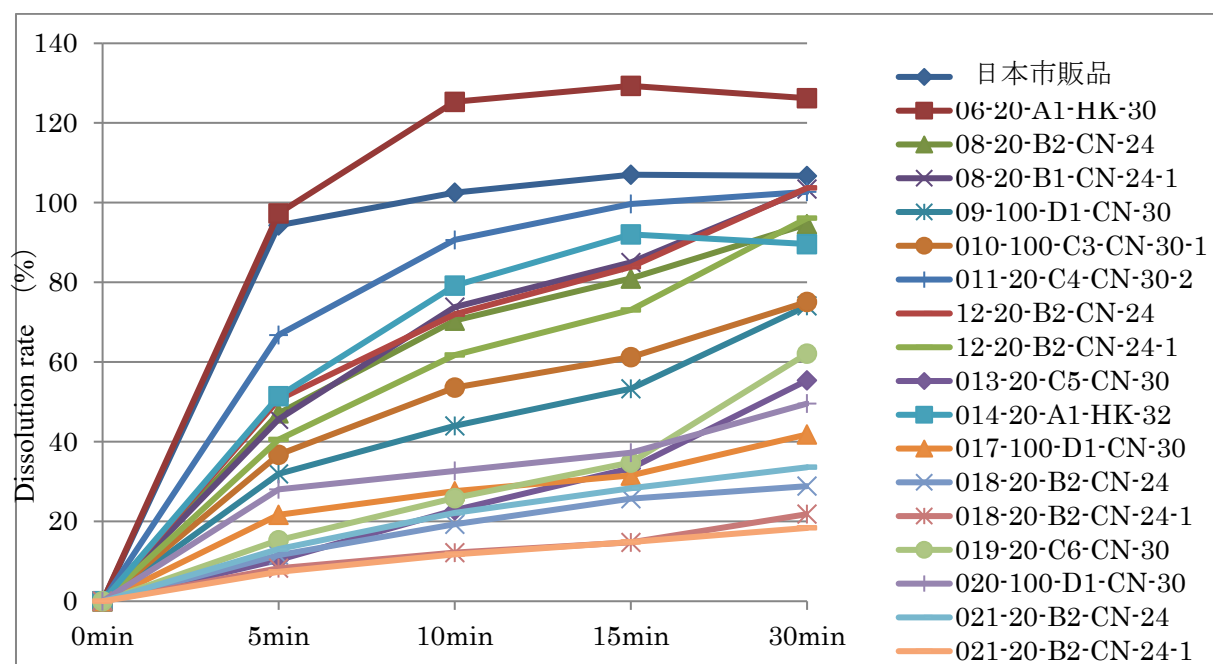


Figure 11-1 溶出プロファイル (シルデナフィル) 20 mg 日本市販品と偽造品 (n=1)



20 mg 偽造品 13-20-C4-CN-30



100 mg 偽造品 17-100-D1-CN-30



20 mg 偽造品 19-20-C5-CN-30



100 mg 偽造品 20-100-D1-CN-30

Figure 12 溶出試験について溶出時間 30 分における錠剤の崩壊状況

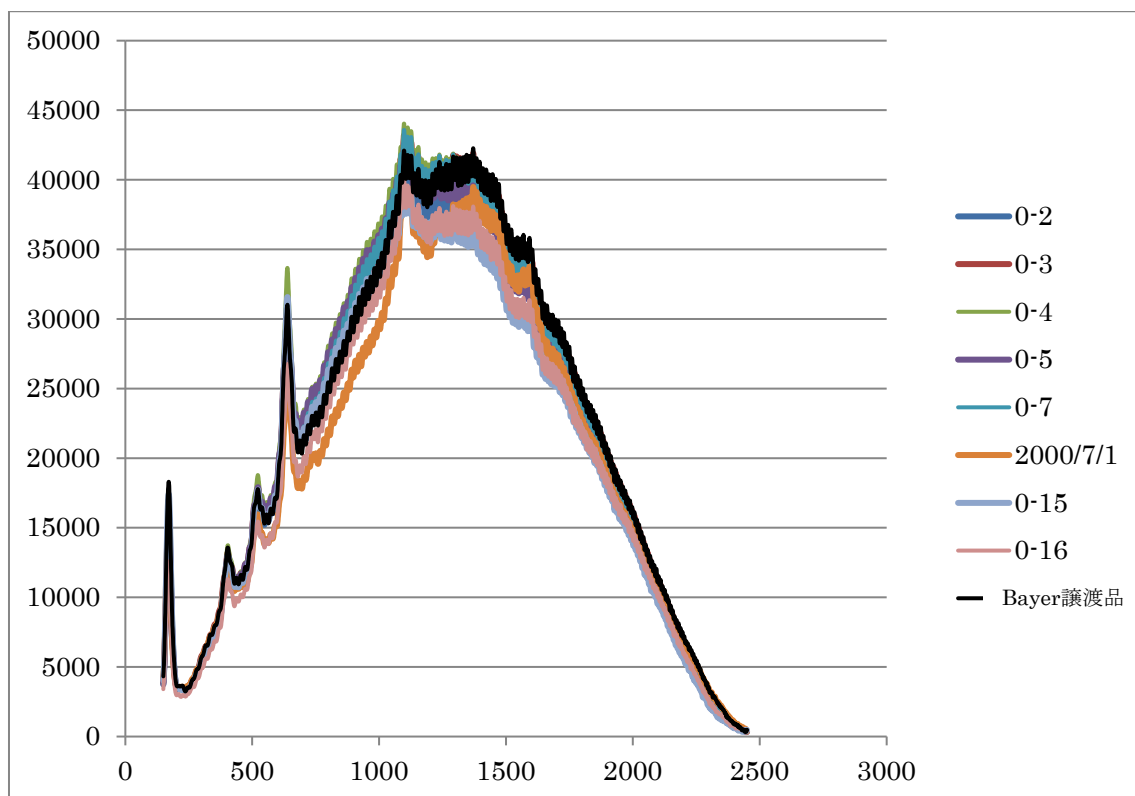


Figure 13-1. 携帯型ラマンスペクトル (1)
20 mg Bayer 譲渡品と 20 mg 真正品 (n=9) の比較

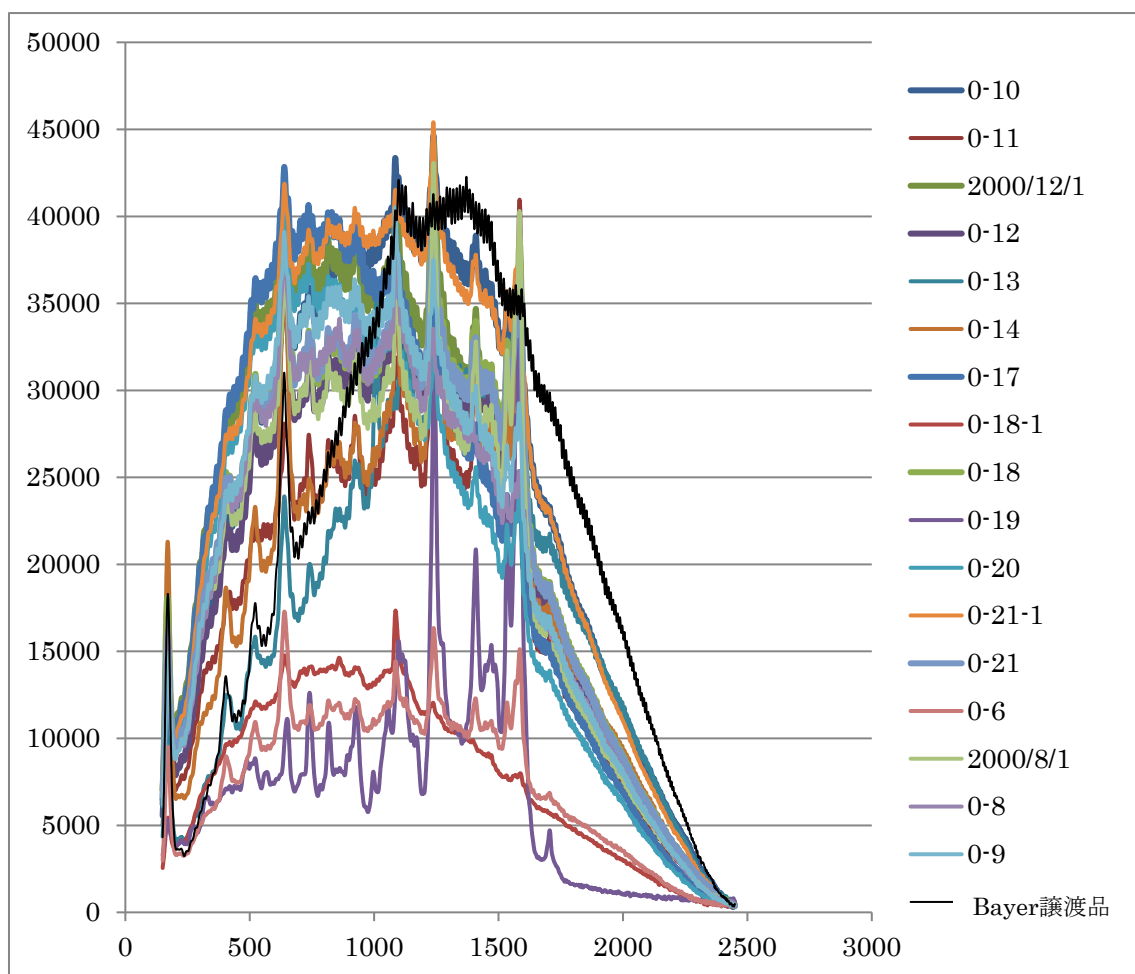


Figure 13-2. 携帯型ラマンスペクトル (2)
20 mg 譲渡品と 20 mg 偽造品 (n=17) の比較

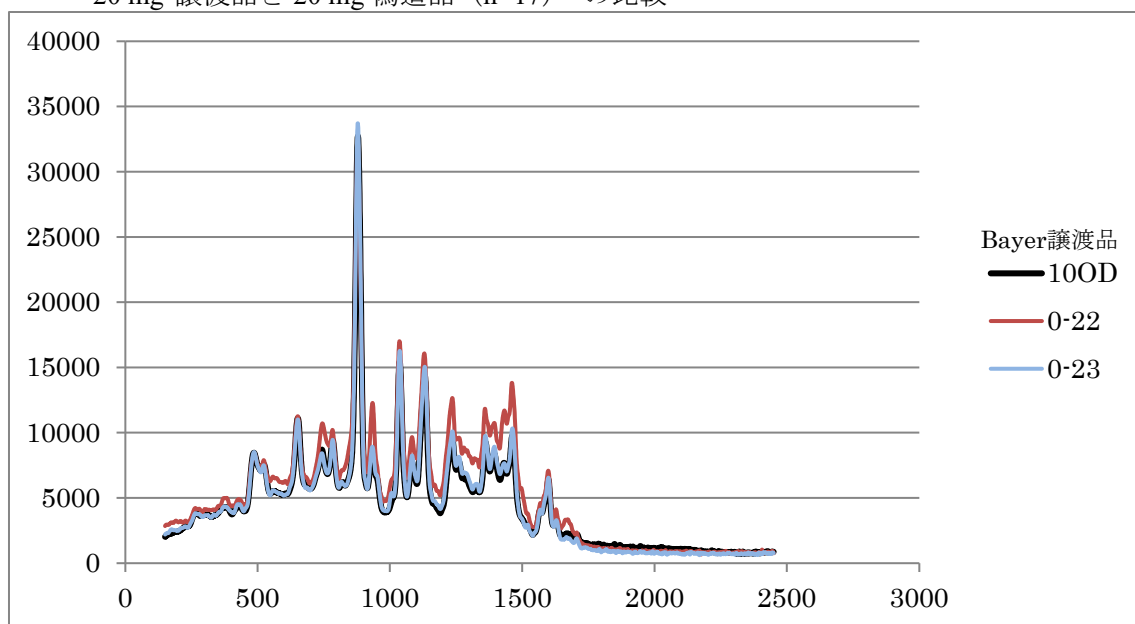


Figure 13-3. 携帯型ラマンスペクトル (3)

Figure 14. 携帯型ラマンスペクトルの主成分分析結果

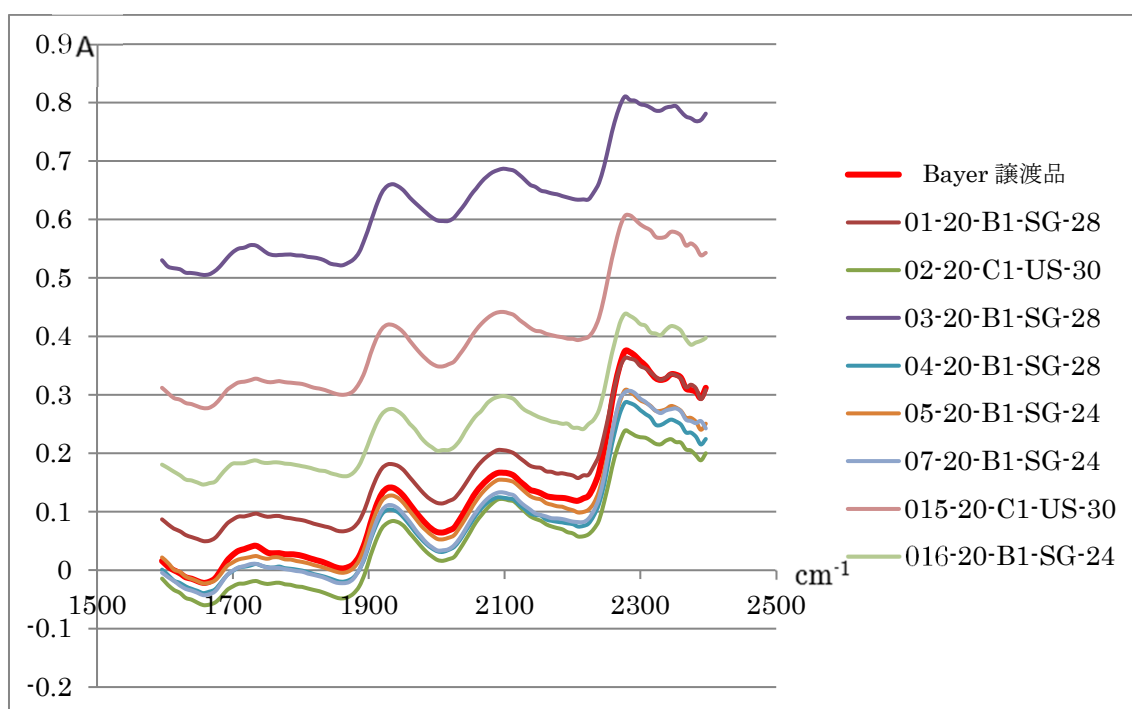


図 15-1 NIR の結果 (1) 20 mg 真正品と 20 mg 譲渡品の比較

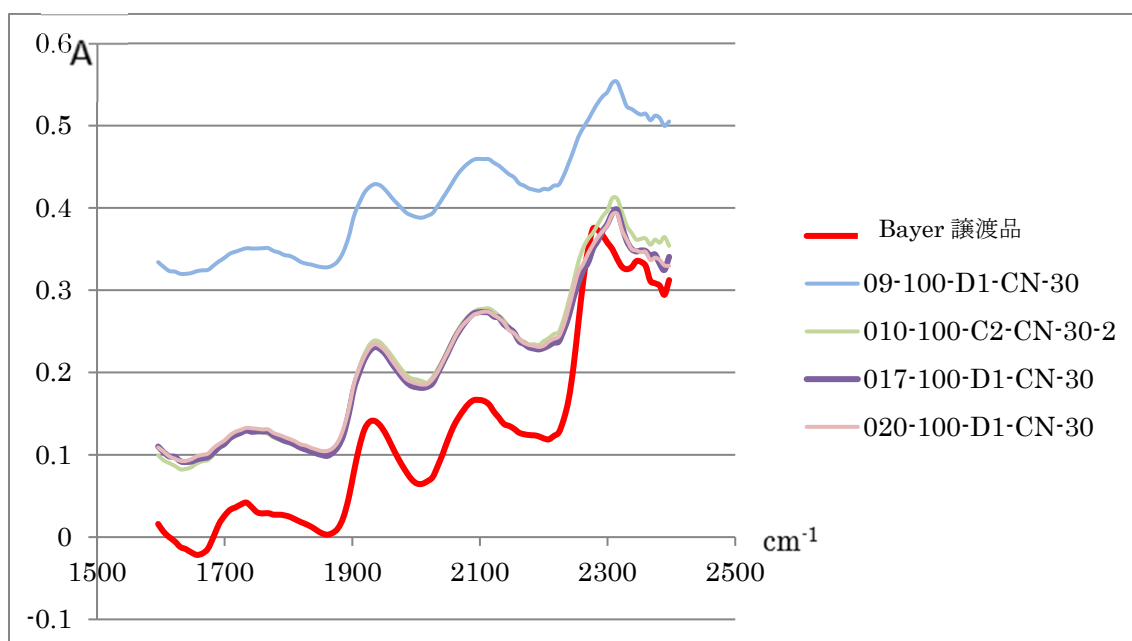


図 15-2 NIR の結果 (2) 100 mg 模造品と 20 mg 譲渡品の比較

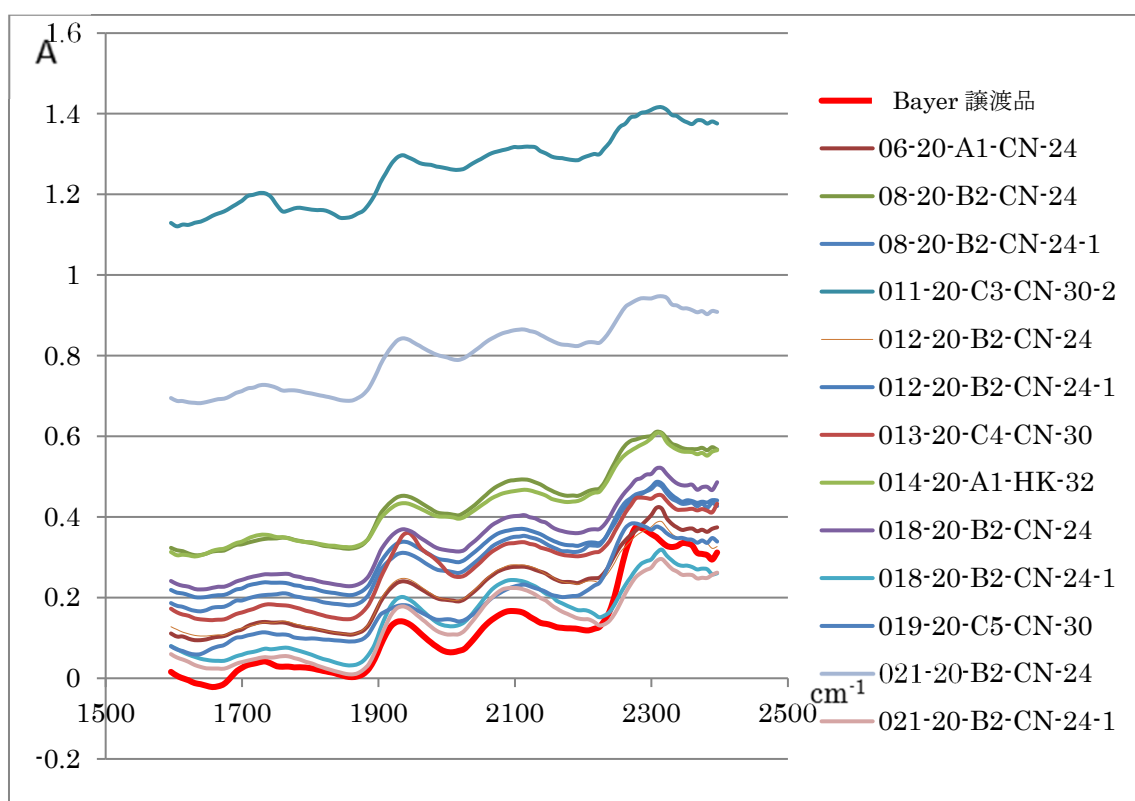


図 15-3 NIR の結果 (3) 20 mg 模造品と 20 mg 譲渡品の比較

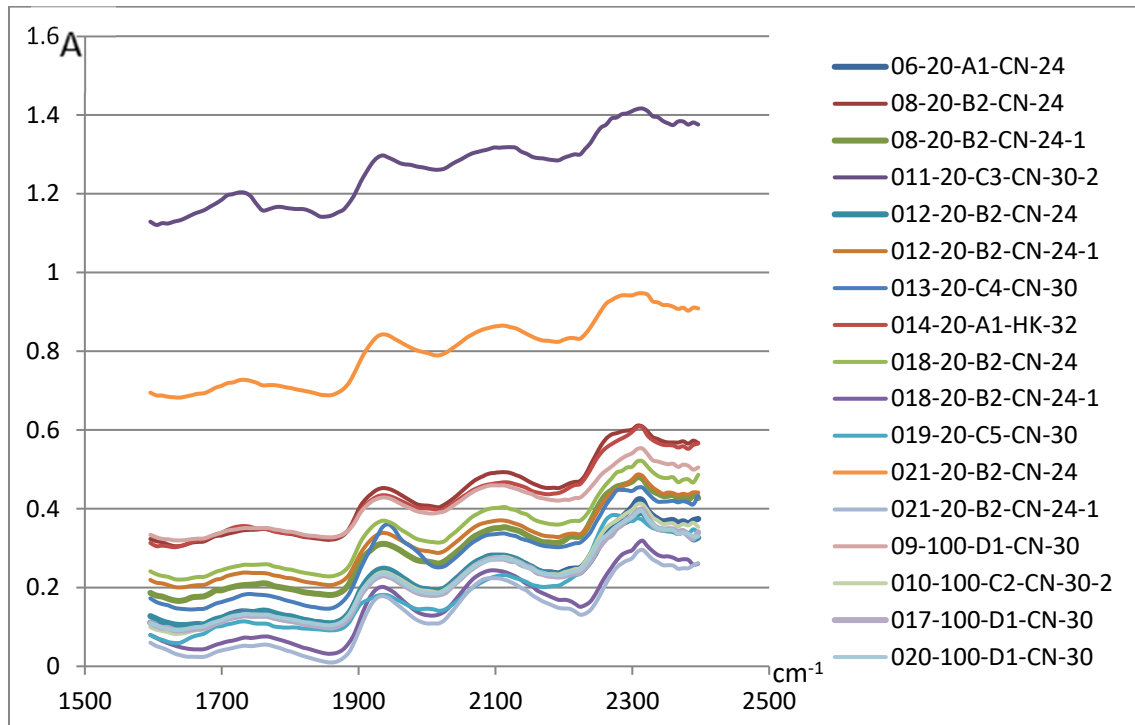


図 15-4 NIR の結果 (4) 100 mg 模造品と 20 mg 模造品の比較

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

偽造医薬品の鑑別法に関する研究

－ 不純物プロファイルによるシルデナフィルクエン酸塩製剤の真贋判定 －

分担研究者 谷本 剛 (同志社女子大学 薬学部)

研究協力者 松永歩美 (同志社女子大学 薬学部)

研究要旨

偽造医薬品の流通は国際的にも大きな問題となっている。偽造医薬品の流通防止には種々の方策が検討されているが、流通している医薬品の偽造を判別する簡便な方法を確認することも重要な課題である。本研究では、多くの偽造医薬品が流通している代表的な医薬品であるシルデナフィルクエン酸塩製剤（SIL 製剤）を例にして、各製剤の不純物プロファイル（IP）の偽造鑑別への有用性について検討した。SIL 製剤はインターネットを介した代行個人輸入及びカンボジアでの現地購買によって 104 検体を入手した。SIL 製剤の先発品はファイザー社の Viagra であり、個人輸入で 20 検体を入手し、SIL 製剤の後発医薬品は個人輸入したものと同カンボジアで入手したものを合わせて 84 品目を入手した。これらの検体について、HPLC による定量と不純物プロファイル（IP）の作成を行い、含量に関する品質評価と同一銘柄間での出所の差異鑑別による真贋判定への IP 適用の可能性について検討した。104 検体の IP は 9 パターン（IP-1～IP-9）に分類された。Viagra20 検体に関しては、主成分を表示量の 90%以上含有する検体は 6 検体のみであり、半数以上の 11 検体は主成分を表示量の約 50%しか含有していなかった。Viagra の IP は 6 パターン（IP-1～IP-6）に分類され、各 IP を純正 Viagra の IP と比較したとき、4 検体のみが純正品のそれ（IP-1）と一致した。この 4 製品の含量はいずれも表示量の 100～110%であった。この結果から、IP が純正品と一致した 4 検体のみが真正品であり、他の 16 検体は偽造品と推定され、ファイザー社での真贋判定の結果と一致した。後発品 84 検体に関しては、含量が表示量の 120%を超えたものが 2 検体、含量不足の製剤は 5 検体あった。後発品 84 検体の IP は 7 パターン（IP-2～IP-5, IP-7～IP-9）に分類された。後発品の IP は先発品の純正 Viagra のパターンには一致せず、後発品はすべてファイザー社と異なる製法で調製された原薬を使用していることが推察された。一方、同一銘柄の後発品中に IP の異なるものがあった。例えば、製品名「KAMAGRA」12 検体の IP は 3 種のパターン（IP-2, IP-3, IP-4）に分類され、IP-2 及び IP-3 が各 2 検体、IP-4 が 8 検体であった。IP-4 の製剤の含量はすべて 100～110%の範囲にあったが、IP-2 及び IP-3 を示す各 2 検体の含量は、それぞれ 40%以下及び 50%以下であった。また、Ranbaxy 社製の製品名「Caverta」5 検体のうち 4 検体は IP-4 を示し、含量は 100～110%で、製剤としては特に問題はなかったが、1 検体は含量過多（172%）で IP も他の 4 品目と異なる IP-9 を示した。同一銘柄の製品において、含量が規格値から大きく乖離し、しかも主成分の品質が異なるものが存在することは通常考えにくく、これらの結果は後発品においてもその偽造品が流通している可能性を示唆しており、偽造の疑いのある製品の検出に IP は有用であると考えられた。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1. 対象医薬品

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

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

2. SIL 製剤の定量

2. 1 試料溶液の調製

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

2. 2 標準溶液の調製

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

2. 3 HPLC 条件

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（検出波長：290nm）

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

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

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

流速：1.0 mL/min

注入量：50 μ L

3. SIL 製剤の不純物プロファイル

3. 1 試料溶液の調製

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

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

3. 2 HPLC 条件

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（検出波長：290nm）

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

カラム温度：40℃

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

流速：1.0 mL/min

注入量：50 μ L

面積測定範囲：試料注入後、40 分。

C. 研究結果

1. SIL 製剤の定量試験

SIL 製剤の定量結果を表 1 の第 4 カラムに示した。

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

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

2. SIL 製剤の不純物プロファイル

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

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

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

3. SIL 製剤の不純物プロファイル、含量及び真正性の相関

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

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

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

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

D. 考 察

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

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

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

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

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

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

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

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

E. 結 論

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

2. 純正品が入手できない場合においても、

不純物プロファイルの解析と品質試験はその真正性の鑑定や偽造性を推定する有力な方法論となる。

3. 後発医薬品にも偽造医薬品が出現してきている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

- 1) 谷本 剛：偽造医薬品の実像とその鑑別法，第2回医薬品セキュリティ研究会フォーラム，2014年4月（大阪）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

図1 シルデナフィル製剤の
不純物プロファイル

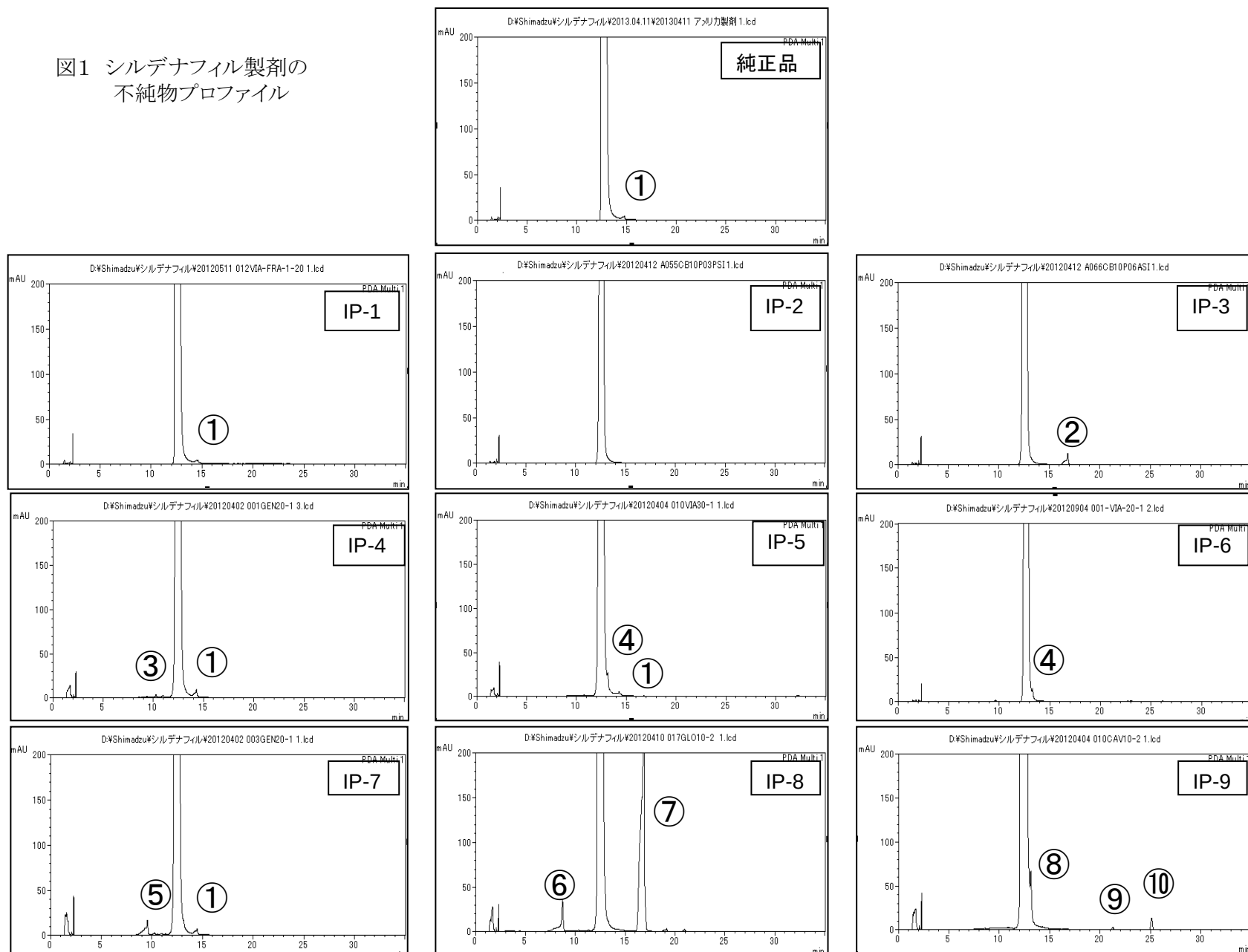


表1 シルデナフィルクエン酸製剤の含量及び不純物プロファイル

No.	サンプルコード	製品名	含量%	No. of Impurity Profile									製造販売元会社	製造国	真正鑑別
				IP-1	IP-2	IP-3	IP-4	IP-5	IP-6	IP-7	P-8	IP-9			
	純正品	VIAGRA	102.9	○									Pfizer	—	—
1	001-VIA-20-1	VIAGRA	50.4						○				Pfizer	不明	偽造
2	002-VIA-20-1	VIAGRA	49.6		○								Pfizer	不明	偽造
3	003-VIA-20-1	VIAGRA	45.8		○								Pfizer	不明	偽造
4	005-VIA-20-1	VIAGRA	50.0		○								Pfizer	不明	偽造
5	006-VIA-20-1	VIAGRA	55.3						○				Pfizer	不明	偽造
6	007-VIA-4-5	VIAGRA	53.6		○								Pfizer	USA	偽造
7	008-VIA-20-1	VIAGRA	48.8						○				Pfizer	不明	偽造
8	009-VIA-20-1	VIAGRA	52.1						○				Pfizer	不明	偽造
9	010-VIA-30-1	VIAGRA	114.6					○					Pfizer	USA	偽造
10	012-VIA-AUS-4-5	VIAGRA	107.1	○									Pfizer	Austrarlia	真正
11	012-VIA-FRA-1-20	VIAGRA	109.1	○									Pfizer	France	真正
12	012-VIA-TUR-4-5	VIAGRA	106.1	○									Pfizer	TURKY	真正
13	012-VIA-USA-20-1	VIAGRA	106.1	○									Pfizer	不明	真正
14	013-VIA-30-1	VIAGRA	114.0					○					Pfizer	USA	偽造
15	013-VIA-4-5	VIAGRA	56.1		○								Pfizer	USA	偽造
16	014-VIA-30-1	VIAGRA	86.0				○						Pfizer	USA	偽造
17	015-VIA-30-1	VIAGRA	86.5				○						Pfizer	USA	偽造
18	015-VIA-4-5	VIAGRA	58.9			○							Pfizer	USA	偽造
19	015-VIA-5-4	VIAGRA	89.1				○						Pfizer	不明	偽造
20	016-VIA-20-1	VIAGRA	46.8		○								Pfizer	不明	偽造
21	A003-CB11-B01PSI	Aurogra 100	107.1				○						AUROCHEM LABORATORIES	INDIA	
22	B019-CB11-B03BSI	Aurogra 100	106.9				○						AUROCHEM LABORATORIES	INDIA	
23	010-CAV-10-2	Caverta	171.8									○	RANBAXY LABORATORIES	INDIA	
24	B022-CB10-S03PSI	Caverta	106.9				○						RANBAXY LABORATORIES	INDIA	
25	B027-CB10-S04PSI	Caverta	107.0				○						RANBAXY LABORATORIES	INDIA	
26	PA007-CB10-P03WSI	Caverta	107.2				○						RANBAXY LABORATORIES	INDIA	
27	B010-CB11-B04BSI	Caverta	110.8				○						RANBAXY LABORATORIES	INDIA	

No.	サンプルコード	製品名	含量%	No. of Impurity Profile									製造販売元会社	製造国	真正鑑別
				IP-1	IP-2	IP-3	IP-4	IP-5	IP-6	IP-7	P-8	IP-9			
28	A016-CB11-B01BSI	ERIGRA 100	104.8				○						erica pharma limited	INDIA	
29	B030-CB11-B04PSI	ERIGRA 100	102.8				○						erica pharma limited	INDIA	
30	B041-CB11-B07PSI	ERIGRA 100	103.3				○						erica pharma limited	INDIA	
31	A122-CB10-P04PSI	FORCE-100	106.6				○						PSA INTERNATIONAL	INDIA	
32	B084-CB10-P03PSI	FORCE-100	104.2				○						PSA INTERNATIONAL	INDIA	
33	B095-CB10-P07PSI	FORCE-100	104.9				○						PSA INTERNATIONAL	INDIA	
34	B115-CB10-P02PSI	FORCE-100	104.0				○						PSA INTERNATIONAL	INDIA	
35	B042-CB11-B07PSI	FORCE-100	109.4				○						PSA INTERNATIONAL	INDIA	
36	B051-CB11-B10ASI	FORCE-100	104.3				○						PSA INTERNATIONAL	INDIA	
37	B021-CB10-S02PSI	Piasir	100.1				○						ALICE PHARMA PVT.LTD.	INDIA	
38	A119-CB10-P04PSI	Piasir	95.9				○						ALICE PHARMA PVT.LTD.	INDIA	
39	A138-CB10-P02WSI	Piasir	94.9				○						ALICE PHARMA PVT.LTD.	INDIA	
40	001-GEN-20-1	SILDENAFIL 100mg	103.9				○						不明	不明	
41	002-GEN-20-1	SILDENAFIL 100mg	102.7				○						不明	不明	
42	008-GEN-20-1	SILDENAFIL 100mg	106.2				○						不明	不明	
43	009-GEN-20-1	SILDENAFIL 100mg	104.2				○						不明	不明	
44	A055-CB10-P03PSI	KAMAGRA	36.9		○								ajanta pharma limited	INDIA	
45	A062-CB10-P05PSI	KAMAGRA	102.4				○						ajanta pharma limited	INDIA	
46	A066-CB10-P06ASI	KAMAGRA	43.6			○							ajanta pharma limited	INDIA	
47	A076-CB10-P10PSI	KAMAGRA	32.8		○								ajanta pharma limited	INDIA	
48	A088-CB11-P02WSI	KAMAGRA	98.5				○						ajanta pharma limited	INDIA	
49	A120-CB10-P04PSI	KAMAGRA	46.2			○							ajanta pharma limited	INDIA	
50	B121-CB10-P04ASI	KAMAGRA	106.9				○						ajanta pharma limited	INDIA	
51	A009-CB11-B04PSI	KAMAGRA	108.7				○						ajanta pharma limited	INDIA	
52	A025-CB11-B03BSI	KAMAGRA	106.7				○						ajanta pharma limited	INDIA	
53	B029-CB11-B04PSI	KAMAGRA	107.5				○						ajanta pharma limited	INDIA	
54	B040-CB11-B07PSI	KAMAGRA	112.5				○						ajanta pharma limited	INDIA	
55	B052-CB11-B10ASI	KAMAGRA	107.4				○						ajanta pharma limited	INDIA	
56	B124-CB10-P05BSI	MANPIL-50	106.7				○						Pil Psychotropics India Limited	INDIA	

No.	サンプルコード	製品名	含量%	No. of Impurity Profile									製造販売元会社	製造国	真正鑑別
				IP-1	IP-2	IP-3	IP-4	IP-5	IP-6	IP-7	P-8	IP-9			
57	012-HAR-5-4	Hard On	104.6							○			AUROCHEM	INDIA	
58	A135-CB10-P01WSI	Jesto	105.2							○			CUREWEL International	INDIA	
59	003-PRO-30-1	SILDENAFIL CITRATE SUBLINGUAL TABLETS	108.0				○						不明	INDIA	
60	005-PRO-30-1	SILDENAFIL CITRATE SUBLINGUAL TABLETS	103.1				○						不明	INDIA	
61	006-PRO-30-1	SILDENAFIL CITRATE SUBLINGUAL TABLETS	106.3				○						不明	INDIA	
62	008-PRO-30-1	SILDENAFIL CITRATE SUBLINGUAL TABLETS	102.2				○						不明	INDIA	
63	009-PRO-30-1	SILDENAFIL CITRATE SUBLINGUAL TABLETS	103.3				○						不明	INDIA	
64	003-GEN-20-1	SILDENAFIL CITRATE TABLETS	102.9							○			不明	INDIA	
65	005-GEN-20-1	SILDENAFIL CITRATE TABLETS	104.7							○			不明	INDIA	
66	006-GEN-20-1	SILDENAFIL CITRATE TABLETS	108.3							○			不明	INDIA	
67	001-PRO-30-1	VIPROGRA PROFFESIONAL	103.9				○						Vipro Lifescience	INDIA	
68	002-PRO-30-1	VIPROGRA PROFFESIONAL	108.3				○						Vipro Lifescience	INDIA	
69	016-GEN-20-1	VIPROGRA-100	112.0				○						Vipro Lifescience	INDIA	
70	A007-CB10-S03ISI	ZEAGRA	106.9							○			ZEE LABORATORIES	INDIA	
71	A039-CB10-S07BSI	ZEAGRA	109.9				○						ZEE LABORATORIES	INDIA	
72	B006-CB10-S03ISI	ZEAGRA	109.5					○					ZEE LABORATORIES	INDIA	
73	A101-CB10-P09PSI	ZEAGRA	104.1				○						ZEE LABORATORIES	INDIA	
74	A112-CB10-P02BSI	ZEAGRA	106.1							○			ZEE LABORATORIES	INDIA	
75	A123-CB10-P05BSI	ZEAGRA	107.2							○			ZEE LABORATORIES	INDIA	
76	A137-CB10-P02WSI	ZEAGRA	106.4				○						ZEE LABORATORIES	INDIA	

No.	サンプルコード	製品名	含量%	No. of Impurity Profile									製造販売元会社	製造国	真正鑑別
				IP-1	IP-2	IP-3	IP-4	IP-5	IP-6	IP-7	P-8	IP-9			
77	B046-CB10-P01PSI	ZEAGRA	112.2							○			ZEE LABORATORIES	INDIA	
78	B047-CB10-P02PSI	ZEAGRA	109.8							○			ZEE LABORATORIES	INDIA	
79	B070-CB10-P08ASI	ZEAGRA	101.6							○			ZEE LABORATORIES	INDIA	
80	B074-CB10-P09BSI	ZEAGRA	107.6							○			ZEE LABORATORIES	INDIA	
81	B106-CB10-P01PSI	ZEAGRA	110.7				○						ZEE LABORATORIES	INDIA	
82	B130-CB10-P08BSI	ZEAGRA	103.9							○			ZEE LABORATORIES	INDIA	
83	PB003-CB10-P02PSI	ZEAGRA	113.6							○			ZEE LABORATORIES	INDIA	
84	A019-CB11-B02BSI	ZEAGRA	111.1				○						ZEE LABORATORIES	INDIA	
85	A028-CB11-B04BSI	ZEAGRA	102.4				○						ZEE LABORATORIES	INDIA	
86	A035-CB11-B07BSI	ZEAGRA	102.0				○						ZEE LABORATORIES	INDIA	
87	A044-CB11-B09BSI	ZEAGRA	107.1				○						ZEE LABORATORIES	INDIA	
88	B027-CB11-B04PSI	ZEAGRA	105.1				○						ZEE LABORATORIES	INDIA	
89	B031-CB11-B05BSI	ZEAGRA	111.0				○						ZEE LABORATORIES	INDIA	
90	B039-CB11-B06PSI	ZEAGRA	110.9				○						ZEE LABORATORIES	INDIA	
91	012-ZEN-8-3	ZENEGRA-100	104.9				○						ALKEM LABORATORIES	INDIA	
92	012-SOG-4-7	SOGRA	108.4				○						UNIX BIOTECH	INDIA	
93	012-SUH-4-5	Suhagra-100	101.5				○						CIPLA LTD	INDIA	
94	A116-CB10-S02PSI	Veetab	100.1				○						Sai Mirra Innopharm Pvt.Ltd.	INDIA	
95	PAB003-CB10-P02WSI	Veetab	101.5				○						Sai Mirra Innopharm Pvt.Ltd.	INDIA	
96	A017-CB11-B01BSI	Veetab	99.0				○						Sai Mirra Innopharm Pvt.Ltd.	INDIA	
97	A042-CB11-B09BSI	Veetab	112.9				○						Sai Mirra Innopharm Pvt.Ltd.	INDIA	
98	B022-CB11-B03BSI	Veetab	103.7				○						Sai Mirra Innopharm Pvt.Ltd.	INDIA	
99	PAB002-CB10-P02WSI	Veetab-100	106.9				○						Sai Mirra Innopharm Pvt.Ltd.	INDIA	
100	A039-CB11-B07BSI	Veetab-100	108.9				○						Sai Mirra Innopharm Pvt.Ltd.	INDIA	
101	A043-CB11-B09BSI	Veetab-100	114.0				○						Sai Mirra Innopharm Pvt.Ltd.	INDIA	
102	012-VEG-4-5	Vega TM 100	107.5							○			HAB Pharmaceuticals & Research	INDIA	
103	011-GLO-10-2	Vigour	60.4			○							Weile	USA	
104	017-GLO-10-2	Vigour	122.0								○		不明	USA	

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

- 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 11p
- 2) 吉田直子、ハーボニー偽造品事件の衝撃、Nikkei Drug Information 2017.03、28-30、
- 3) 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.837.6)
- 4) 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.
- 5) 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（横浜 2016 年 3 月）要旨集
- 6) 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（横浜 2016 年 3 月）要旨集
- 7) 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）要旨集
- 8) 吉田直子、身近に迫る模造医薬品、Nikkei Drug Information 2015.04、029-032.
- 9) 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 第 92 号、16-24、2015 年 3 月

平成26-28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26-28年度総合研究報告書

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
