

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

**国際流通する偽造医薬品等の
実態と対策に関する研究**

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 和子

平成30(2018)年 3月

・ 総括研究報告

・ 分担研究報告

1. 国際的な模造医薬品対策の進展

- 偽造薬に関わる犯罪とその対策 -

(木村和子・秋本義雄・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・秋本義雄・Mohammad Sofiqur Rahman)

3. 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と

非破壊分析の応用

(吉田直子・木村和子・Zhu Shu・松下良)

目次

・ 総括研究報告

国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究

木村和子 3

・ 分担研究報告

1. 国際的な模造医薬品対策の進展 - 偽造薬に関わる犯罪とその対策 -

木村和子・秋本義雄・吉田直子 11

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・秋本義雄

Mohammad Sofiqur Rahman 21

3. 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と非破壊分析の応用

吉田直子・木村和子・Zhu Shu・松下良 31

・ 研究成果の刊行・発表に関する一覧表 67

**厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)**

国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究

平成 29 年度 総括研究報告書

研究代表者 木村 和子 (金沢大学医薬保健学総合研究科)

研究要旨

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

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

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

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

(3) 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と非破壊分析の応用：いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されず、日本語説明書の添付は 1 サンプルのみで、不適正使用を誘発する恐れがあった。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の価格は、日本の薬価に比べて有意に高かった。3 サンプルが品質試験不適合、6 サンプルは暫定不適合であった。携帯ラマン散乱分析では、類似性の高い製品は偽陰性となる可能性があったが、スクリーニングや製造方法の類似性の推定に有用であると考えられた。

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

分担研究者

坪井 宏仁

(金沢大学医薬保健研究域薬学系・准教授)

吉田 直子

(金沢大学医薬保健研究域薬学系・助教)

A. 研究目的

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

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

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

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

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

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

B & C. 研究方法及び結果

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

特に区別していない。

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

各分担研究の目的、方法、結果、考察の概要は以下の通りであった。

(1) 国際的な模造医薬品対策の進展

分担研究者 木村和子

研究協力者 秋本義雄、吉田直子

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

【方法】文献と情報の収集・整理、国際会議への参加。

【結果】

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

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

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

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

偽造薬に関連する用語の改正があった。

4 . 欧州評議会 (Council of Europe, CoE) 参

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

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

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

【考察】

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

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

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

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

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

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

【結論】

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

(2) 模造薬による健康被害に関する調査

分担研究者 坪井宏仁

研究協力者 秋本義雄、木村和子、吉田直子、Mohammad Sofiqur Rahman

【目的】模造薬は、世界各地で流通しており、人々の健康を脅かしている。しかしながら、その情報は極めて限られており、その健康被害に関する正確な報告はほとんどない。近年の模造薬の健康への影響に関する論文を検索し、どのような被害が起きたのかをできる限り正確に把握することを目的とした。

【方法】PubMed を用いて、検索式「counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious AND (medicine OR drug)」で、2017年2月から2018年2月の間にPubMedに掲載された文献を検索した。ヒットした全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造薬による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果】220 の論文がヒットし、全文が入手

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

【結論】今回の調査では模造薬の健康被害に関する論文は1件だった。

(3) メトホルミンの真正性と品質に関する研究と非破壊分析の応用

分担研究者

吉田直子、木村和子

研究協力者

Zhu Shu、松下 良

【目的】模造医薬品による健康被害が国内外で報告されている。また、東南アジアで流通していたメトホルミンを主成分とする糖尿病治療薬の品質不良品がインターネットを介した個人輸入により、日本国内に流入する可能性がある。本研究では、メトホルミン錠について、インターネット上の個人輸入代行サイトを介した試買調査を実施し、その真正性と品質を明らかにすること並びに模造薬調査への非破壊分析法の導入可能性の検討を目的とした。

【方法】2016年1月に、個人輸入代行サイトを介してメトホルミン 500 mg 錠と徐放錠 (500 mg、750 mg 及び 1000 mg) を購入した。入手したサンプルについて、製造販売業者に対する真正性調査と、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 分析による定性と定量を行った。さらに、非破壊分析として携帯ラマン散乱分析を行った。

【結果】メトホルミン錠を広告する個人輸入代行サイト (24 サイト) から、33 サンプルの 500mg 錠、5 サンプルの 500mg 徐放錠と 1 サンプルの 750mg 徐放錠および 1 サンプルの

1000 mg 徐放錠の計 40 サンプルを入手した。いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかった。日本語の説明書が添付されていたのは 1 サンプル(2%)のみで、これ以外は外国語か添付文書が無添付だった。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、有意に高かった (Mann-Whitney's U test, $p < 0.05$)。真正性調査の結果は、製造販売業者からの回答が得られた 7 サンプル(17.5%)が真正品、33 サンプル(82.5%)が真正性不明であった。USP に準拠した品質試験の結果、3 サンプル(7.5%)が不適合となった。判定にさらなる試験が必要な interim fail が 6 サンプル(15%)あった。携帯ラマン分光分析による偽造判定は同一製造会社の正規品と比較しスペクトルの一致や主成分分析により可能だったが、他社製品でも一致率が高いものがあり、偽陰性も考慮する必要があった。また、個人輸入メトホルミン 500 mg 錠 33 サンプルのラマンスペクトルは大きく 3 つのグループに分かれ、製造工程の類似性により分類できると考えられた。

【考察】本研究の結果、インターネットで流通しているメトホルミン製剤には品質試験に不適合な製品があった。携帯ラマン散乱分析により、模造品を検出できる可能性ならびに製造ライン別に分類できる可能性が示された。今回入手した製品には東南アジア諸国で品質不良が指摘されたメトホルミン製剤と同じ会社の製品は含まれなかったが、日本にも品質不良品がネット経由で輸入されている可能性がある。処方箋医薬品であるメトホルミン錠について、インターネットを介した個人輸入では、日本国内の正規医療機関で入手するより費用はかかるが、処方箋を提示することなく、国内未承認規格品を入手してしまうことが明らかとなった。また、これらは、日本人の個人輸入を助長し、不適正使用による健康被害につながる可能性が考えられる。メトホルミン製品の個人輸入は、極力避けるべきと思われる。

D. 考 察

1. 国際的な模造医薬品対策の進展

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

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

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

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

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

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

日本でもハーボニ 偽造品事案を受けて厚生労働省により設置された「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会」が偽造品対策をとりまとめた。この履行により再発を許してはならない。

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

2. 模造薬の健康影響

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

3. 汎用糖尿病治療薬の個人輸入について

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

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

E. 結 論

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

造薬や品質不良薬を迅速に検出する方法の開発普及も対策強化に資する。

F. 健康危害情報

該当なし

G. 研究発表

研究成果の刊行・発表に関する一覧表参照

**厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)**

国際的な模造医薬品対策の進展 - 偽造薬に関わる犯罪とその対策 -

平成 29 年度 分担研究報告書

分担研究者 木村 和子 (金沢大学医薬保健学総合研究科)
研究協力者 秋本 義雄 (金沢大学医薬保健学総合研究科)
吉田 直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

研究要旨

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

【方法】 文献と情報の収集・整理、国際会議への参加。

【結果】

- 1 . 米国医薬品供給網防衛法 (Drug Supply Chain Security Act, DSCSA 2013) の 2023 年施行に向けて規則等の整備が進められており、2018 年 4 月 30 日まで製品識別等に関するコメント期間が延長され、3 回の公聴会が開催された。また、企業向けのガイダンスに違法製品又は疑わしい製品の定義が示され、主に偽造薬について述べられていた。
国内のフェンタニル類の偽造薬蔓延状況が明らかとなり、偽造薬に対する啓蒙と取り締まりが強化された。
- 2 . 国際的偽造薬犯罪摘発組織でもあるインターポールのパンゲア作戦 10 (Operation PANGEA X) 及びヒーラ作戦 (Operation Heera) の成果が明らかになった。
- 3 . WHO 加盟国メカニズム (MSM) では第 70 回 WHO 総会において、活動継続が認められた。第 6 回 MSM では 2018 - 2019 の優先活動リストとして 8 つの課題が挙げられた。偽造薬に関連する用語の改正があった。
- 4 . 欧州評議会 (Council of Europe, CoE) 参加 47 か国中 27 か国が医療品犯罪条約に署名、そのうち批准国は 12 か国になった。
- 5 . アジア太平洋経済協力 (Asia-Pacific Economic Cooperation, APEC) /Life Sciences Innovation Forum (LSIF) のパイロットプロジェクトでモデル研修が実施された。
APEC による医薬品供給網保全の教育用プログラム (Supply Chain Security Tools for Medical Products) が公開された。

【考察】

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

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

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

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

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

【結論】

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

A . 研究目的

WHO は偽造薬による健康被害について強い警告を発しており、国際的調査の実施、取締り強化の必要性を示している。各国とも偽造医薬品撲滅の行動として、医薬品流通の適正化に向けた法律の制定、罰則の強化などを行っている。EU においては欧州医薬品指令 2011/62/EU の施行令、委任令の公布が一段落し、米国医薬品供給網防衛法 (DSCSA) を施行するとしている。

今年度は、偽造医薬品に対する国際的取締り状況や米国での偽造薬を含む合成麻薬の乱用とその取締りについて紹介し、偽造薬の流通撲滅及び医薬品の適正な流通に関するに向

けた欧州評議会(CoE)、欧州評議会及び米国の取り組みについて紹介する。また、アジア太平洋経済協力 (Asia-Pacific Economic Cooperation, APEC) が公開した医薬品供給網保全の教育用プログラムを紹介し、以て我が国の模造医薬品対策の参考に資する。

B . 研究方法

B-1. 文献と情報の収集

主にインターネットにより関連情報や文献を収集、整理し、私訳した。「模造薬」と「偽造薬」は特に区別せずに用いている。

B-2. 国際会議への参加

米国テネシー大学健康科学センター (UTHSC) と APEC CoE パイロットプログラ

ムによるグローバルな医療製品の品質と供給網保全：GDP と製品保全によるグローバル市場での患者の安全保護

日時 2017年6月26-29日

場所 テネシ-大学健康科学センター (UTHSC)

参加者 政府：ボリビア、インドネシア、マレーシア、メキシコ、パプアニューギニア、ペルー、フィリピン、タイ、英国、米国、ベトナム

企業：Abbvie, Biogen, J & J, Merck & Co., Inc, Pfizer, McKesson(見学),

NPO: Rx 360

アカデミア：テネシー大学、メンフィス大学、金沢大学

国際機関：WHO

C. 研究結果

C-1. 米国の偽造薬対策

C-1-1. 米国の医薬品流通網における違法製品又はそれと疑われるものの定義

FDA 長官 Scott Gottlieb, M.D.は米国医薬品供給網防衛法(Drug Supply Chain Security Act, DSCSA 2013)について、安全で効果的な医薬品への患者アクセス確保には医薬品供給・配送の閉鎖的に保全した米国流通網の維持が必要である。2023年までに電子的に処方箋薬の個包装を識別し追跡する相互運用システムを確立すると発言している。[1]

DSCSA 2013 の主要規定 [2]

1. 製品の識別	処方箋薬包装の識別子 ex.バーコード	,
2. 製品の追跡(トレース)	流通各段階	~
3. 製品の検証	識別子の検証	~
4. 検出時の対応	被疑物の隔離	~
5. 通報	FDA と関係者への通報	~
6. 卸免許	卸は免許と連絡先を FDA に報告。データベースで公表される	
7. 委託物流業者	医薬品の保管と物流を行う業者、州 又は連邦の免許取得	

医薬品の製造業者 医薬品の卸 医薬品の再包装業者 薬剤師 委託物流業

DSCSA の 2023 年の全面施行に向けて、FDA は 2016 年 4 月 15 日に求めた意見募集を再開し、2018 年 4 月 30 日まで製品の追跡を可能とする製品識別子、供給網の技術的性能並びに DSCSA の要求を履行する識別システムの属性に関するコメントを求めた。

また、DSCSA に基づく医薬品供給保全の向上と題して公聴会を 2017 年 8 月 23 日、同年 12 月 5,6 日及び 2018 年 2 月 28 日に開催された。

上記被疑物の検出について、企業のための DSCSA ガイダンスでは、検証義務のある疑わ

しい製品または違法製品の定義：以下のように定義づけている [3]。

疑わしい製品：以下のような理由があると信じられる製品

- (A) 偽物や転換品、盗品の可能性が高い
- (B) 人に深刻な健康被害や死亡結果となるような故意に混ぜものをされた製品の可能性が高い
- (C) 詐欺的取引を目的とした可能性が高い、または
- (D) 外観、その他が供給には不適切で供給されると人に深刻な健康被害や死亡結果となる可能性が高い製品

違法製品：以下のように確実な証拠のある製品

- (A) 偽物や転換品、盗品
- (B) 人に深刻な健康被害や死亡結果となるような国際的に故意に混ぜものをされた製品
- (C) 詐欺的取引を目的とした、または
- (D) 外観、その他が供給には不適切で供給されると人に深刻な健康被害や死亡結果となると合理的に思われる製品

C-1-2. 米国におけるフェンタニル及びその誘導体を含む偽造薬の蔓延と規制

米国での偽造薬問題は深刻な社会問題となっており、特にヘロインの 50 倍、モルヒネの 100 倍強力なフェンタニル及びその誘導体を含む偽造薬による健康被害の多さは深刻である [4] [5] [6] [7]。

麻薬取締局 (Drug Enforcement Administration, DEA) は、「フェンタニルを含む偽造処方箋薬は世界的な脅威である」と題した報告書を発表し [8]、安全医薬品協会 (safemedicines.org) は全国的なフェンタニルを含む偽造薬の流行についてよく知るために、偽造薬が死を招く時 (When Fake Drugs Turn Deadly.) [9] を読めとした [10]。

2017 年 12 月 29 日、DEA は規制対象外のフェンタニル類の一時的規制スケジュールを発表し、取り締まりを強化した。 [11]

C-2. 国際的偽造薬摘発の状況

我が国で違法医薬品、偽造薬が問題視されていたのは個人輸入によるものがほとんどであった。しかし、2017 年にハーボニーの偽造薬が医薬品の正規ルートに乗り、患者の手に渡った事件をきっかけに一般国民だけでなく、製薬企業、偽造防止技術を持つ企業の偽造薬に対する関心が高まっている。政府も偽造薬の流通排除に向けての省令改正などの対策を講じた。しかし、医薬品が国際的流通品であることから、違法医薬品、偽造薬の取締りの国際的動向を知る必要がある。

インターポール(国際刑事警察機構：ICPO) の 2014 年出版の医薬品偽造・医薬品犯罪の報告書である 2008 年からの医薬品犯罪と組織的犯罪集団の関係分析 (An analysis of the involvement of organized criminal groups in pharmaceutical crime since 2008) [12] によると、伝統的なヒエラルキーを有する犯罪組織はアジアと北米の 2 組織だけであり、多くは非公式ネットワークで運営されている。北米とスカンジナビアでは “ Hell ‘ s Angels ” などオートバイギャングが医薬品取引を行っている。

また、我が国でも国際的偽造薬犯罪は例外ではなく、2009 年カンボジアの無許可薬局と日本の暴力団員が日本でネットによるバイアグラの偽造薬の供給を狙ったことや、2011 年から 2013 年の間に東組 (あずま-ぐみ) がバイアグラ、クラリス及びレビトラの偽造薬販売に関わったことが報告されている。 [12]

そこで、国際的な犯罪捜査機関であるインターポール(国際刑事警察機構：Interpol, ICPO) の医薬品偽造及び医薬品犯罪 (Medical Product Counterfeiting and Pharmaceutical Crime, MPCPC) の活動を報告する。

C-2-1. バンゲア作戦 10 (Operation PANGEA X) の成果

インターポールは、2017年9月12日から9月19日にかけて、パンゲア作戦10(Operation PANGEA X)としてインターネット上での違法な薬及び医療機器の販売の摘発を行った。このパンゲア作戦は2008年から毎年実施されており、インターポールの偽造薬撲滅の重要な活動となっている。

今回のパンゲア作戦10では、日本を含む123ヶ国の197の警察、税関及び規制当局が参加し、3,584ウェブサイトを開鎖させ、3,000オンライン広告を取り下げさせた。また、世界中で逮捕者400人、フェンタニル含有製剤を含む鎮痛薬、抗てんかん薬、ED治療薬、抗精神病薬、栄養剤などの違法薬または偽造薬2500万個、値段にして5100万米ドル以上、歯科用品やインプラント、コンドーム、注射器、コンタクトレンズなどの不法または偽造医療機器50万米ドル以上を押収した。なお、このパンゲア作戦10には一般消費者に対してインターネットで薬剤を購入することの危険性に対する注意喚起を促すことも目的の一つとしていた。[13]

C-2-2. ヒーラ作戦(Operation Heera)の成果

インターポールは2017年5月15日から6月17日にかけてヒーラ作戦として、西アフリカ7か国(ベナン、ブルキナ・ファソ、コートジボワール、マリ、ニジェール、ナイジェリアおよびトーゴ)において1,150の法執行当局により違法な医薬品の摘発を行った。

150人を逮捕し、市場、販売店舗、薬局、倉庫、車両、違法工場などから、健康補助食品ハーブ製品、鎮痛剤、抗生物質、抗マラリア薬、ビタミン、ミネラルのサプリメントなどの違法な医薬・医療製品410トン以上、4100万錠及び13,000カートンの医薬品、約2180万米ドル相当を押収した。その中には、ギニア由来で地域全体の国に配送するベナンのフルーツ運搬用トラックに隠された100トンの違法医薬品があった。また、押収物の中には印刷機、包装機器もあった。[14]

C-4. WHOの偽造薬に対する取り組み

C-4-1. 第6回加盟国メカニズム(Member states mechanism: MSM)

WHOの偽造薬対策の中核であった国際反偽造薬特別委員会(International Medical Product Anti-counterfeit Task force: IMPACT 2006-2008)が活動を停止した後、2012年WHO加盟国政府により構成される機構としてMSMがWHOの偽造薬対策の中核となった。2017年第70回WHO総会においてMSMのレビューが行われ、次フェーズの活動計画やリソースの確保などに留意することで、第6回MAMとして活動を継続することとなった。

第6回MSMの2018-2019の優先活動リストとして以下の8つの課題を挙げ、それぞれ行動目標を設定した。[15]

- 活動A: 品質不良薬・偽造薬の防止、検出、対策用研修教材の開発
- 活動B: フォーカルポイントを推挙しグローバルネットワーク構築
- 活動C: 不良薬・偽造薬の検出技術、方法論、track & traceモデルへの理解促進
- 活動D: 品質不良薬・偽造薬と良品質、安全、効果的医薬品へのアクセスとの関係について加盟国の知識増強
- 活動E: 品質不良薬・偽造薬に関するリスクコミュニケーション、啓発キャンペーンの開発及び既存資料の利用
- 活動F: 品質不良薬、偽造薬に対する認識、効果、影響、支援を高める加盟国の能力向上
- 活動G: トランジットの医療製品について保健衛生的観点から加盟国の理解を促進
- 活動H: インターネット経由で流通・供給される品質不良薬・偽造薬に対する理解を高め、取組み戦略を確認し開発する

C-4-2. WHOが使用する言葉の定義改正

第 70 回世界保健総会 (WORLD HEALTH ASSEMBLY, WHA) で、従来 WHO の文書等において品質不良医薬品や偽造薬などを substandard/spurious/ falsely-labelled/falsified/ counterfeit medical products (SSFFC) のと表現していたが substandard and falsified medical products とするよう事務局長に要求し、認められた。[16]

WHO が使用する定義 [17]

規格外の医療製品 substandard medical products

承認された医療製品だが、品質基準や品質規格を満たさないもの

無承認・無許可薬 unregistered/unlicensed medical products

販売される市場の規制当局の評価や承認を受けていない医療製品

起源国の承認の有無は問わない

偽造薬 falsified medical products

同一性や組成、起源に関して故意・不正に虚偽表示された医療製品

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・不正な虚偽表示は、承認医薬品の代用、粗悪化、模造や未承認品の製造に及ぶ。

「同一性」とは、承認薬の名称、表示、包装、真正性を裏付ける文書

「組成」とは規制当局に承認・認可された医薬品の含有物、成分

「起源」とは 販売承認取得者、製造者、輸入者、輸出者、流通者、小売り者などの名称及び住所を含む同一性

医薬品は当該国で販売が承認されていないことをもって偽造薬とされるものではない。

図 1 に WHO サーベイランス・モニタリングシステム (Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products, GSMS) 1 として偽造薬報告件数の地域比率[19]を示す。図 2 に WHO の GAMA 報告 2 として薬効分類 (Anatomical Therapeutic

Chemical, ATC) による偽造医薬の報告件数 [19]を示す。

C-4. 欧州評議会 (Council of Europe, CoE) の動き

CoE 医療品犯罪条約 (Medicrime Convention 2011) 批准国の増加

CoE は 2016 年 1 月 1 日に偽造薬と公衆衛生への脅威を含む同様な犯罪条約 (医療品犯罪条約、Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health) を発効した。[20]

目的：締約国は医療製品偽造等の a-d の行為を刑事犯罪とする

- 偽造医療製品の製造、供給、供給の申し出、不正取引
- 文書偽造
- 無承認医薬品の製造、供給並びに要件不適合医療機器の供給
- 幫助、教唆、未遂
- 情報技術の使用や犯罪組織は情状悪化
- 犯罪被害者の保護
- 国内・国際協力の推進

CoE 参加 47 か国中 27 か国が医療品犯罪条約に署名しており、そのうち 2017 年度にはブルキナ・ファソ (01/11/2017)、トルコ (01/01/2018) 及びロシア (01/07/2018) が批准したことから、条約批准国はアルバニア、アルメニア、ベルギー、フランス、ハンガリー、モルドバ、スペイン、ウクライナ及びギニアを合わせて 12 か国となった。

なお、日本は米国、カナダ、メキシコ及びバチカンと共にオブザーバーとして CoE に参加している。

C-5. APEC/Life Sciences Innovation Forum (LSIF) パイロットプログラム

米国テネシー大学健康科学センター (UTHSC) と APEC CoE によりパイロットプ

プログラムとしてグローバルな医療製品の品質と供給網保全：GDP と製品保全によるグローバル市場での患者の安全保護についてモデル研修が実施された。

C-5-1. 背景

米国がリードして APEC の枠組みで 2012 年から 5 年間かけて規制機能を促進するロードマップ実施のために長期的視野に立った持続性あるモデルの履行法に絞って練り上げてきた。その一つとして医薬品の供給網保全 (Supply Chain Security) 対策があり、ツールキットとして結実した。今後は、これを用いて主に COE (Center of Excellence) で訓練者の訓練を行うとともに、ツールの改善に努めることになる。

米国は多額の費用をこの活動に注いだが、多くは APEC エコノミー (加盟国のこと) の招集に費やされた。

この会合に先立ち本年 3 月米国薬局方協議会 (USP) において「供給網での医薬品品質保全パイロットプログラム」が開催され、5 年間の成果が紹介された。「医薬品の供給網保全ツールキット」は次の 10 分野に分かれ、それぞれに詳細な教材が添付されている (添付 1)：製造の品質確保 (GMP)、流通の品質確保 (GDP)、輸出入の品質確保 (GIP/GEP)、臨床及び小売薬局実務、製品保全、検出方法、インターネット販売、追跡、サーベイとモニター、単一コンタクトポイント (SPOC)。

C-5-2. UTHSC パイロットプログラムの概要

今回のプログラムは 10 分野のうち主に「製品保全」に関するものであり、供給網の品質確保トレーニングツールを実践したモデルといえよう。研修官のトレーニング、相互研修という表現が使用されたように参加者は政府を中心とした指導的立場にある人々であり、交互に講師を務めた。

米国、WHO、企業それぞれの流通保全対策、ケーススタディ、米国の大手卸の中央物流セ

ンター見学、小グループ討議 (防止、検出、啓発の 3 グループ) が行われた。

世界の偽造薬事情は深刻であり、それを対抗する対策も熾烈であった。今回の教材は APEC Center HP に掲載され、使用可能なので、言語の問題はあるものの、我が国の偽造薬対策や GDP などの研修・学習に活用できよう。

C-5-3. 医薬品供給網保全の教育用プログラムの概要

APEC の医薬品供給網保全の教育用プログラム (Supply Chain Security Tools for Medical Products) が示された [21]。

この教育用プログラムは医薬品の供給全般にわたるものであり、各項目の多くに重要な部分の説明や具体例が示されている。

医薬品の流通に携わる各業態に合わせた教育訓練用教材の参考になり得るものである。

図 3 に APEC の医薬品供給網保全の教育用プログラムの扉を示す。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

[1] <https://www.fda.gov/NewsEvents/Speeches/ucm598719.htm>

[2] Are you ready for the Drug Supply Chain Security Act? accessed 03 ' 2017 <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugIntegrityandSupplyChainSecurity/DrugSupplyChainSecurityAct/ucm427033.htm>

[3] <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM598737.pdf>

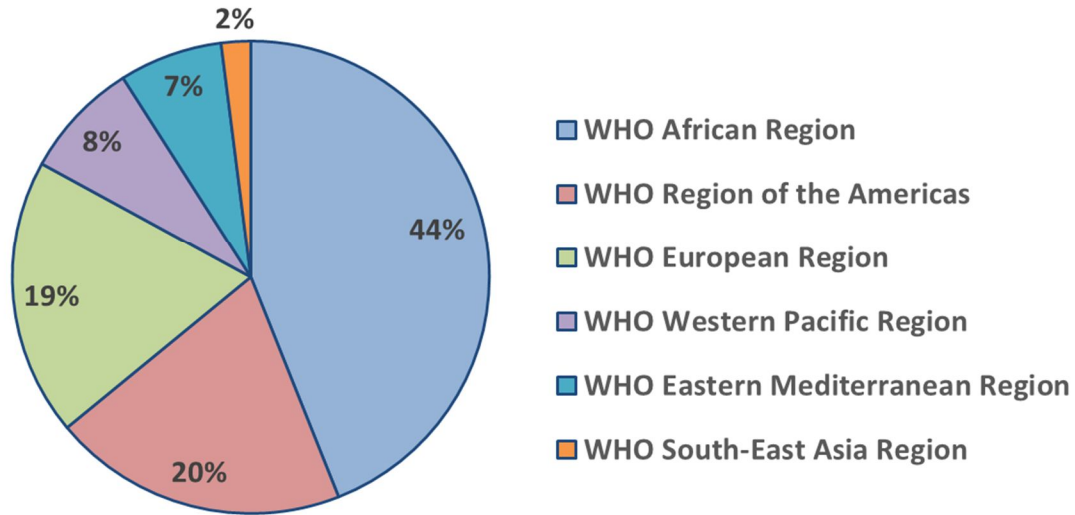
[4] <https://ndews.umd.edu/featuredcontent/1725>

- [5]<https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/fentanyl.html>
- [6] Misuse of Novel Synthetic Opioids: A Deadly New Trend. Prekupec MP, Mansky PA, Baumann MH. *J Addict Med.* 2017 Jul/Aug;11(4):256-265. doi: 10.1097/ADM.0000000000000324.
- [7] Distribution of furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. Martucci HFH, Ingle EA, Hunter MD, Rodda LN. *Forensic Sci Int.* 2018 Feb;283:e13-e17. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.005. Epub 2017 Dec 8.
- [8]<https://www.dea.gov/docs/Counterfeit%20Prescription%20Pills.pdf>
- [9]<https://www.safemedicines.org/policymakers-media/fentanyl-pills-ravaging-american-communities>
- [10]<https://www.safemedicines.org/2016/08/dea-considers-fentanyl-containing-counterfeit-medications-a-global-threat.html>
- [11]<http://www.fdalawblog.net/2018/01/dea-proposes-a-new-strategy-to-ban-illicit-fentanyl-related-substances/>
- [12]<http://www2.inbox.com/search/resultsc.aspx?qkw=An+analysis+of+the+involvement+of+organized+criminal+groups+in+pharmaceutical+crime+since+2008&tbid=80909&tp=bs&lng=ja&iwk=327<=3>
- [13]<https://www.interpol.int/News-and-media/News/2017/N2017-119>
- [14]<https://www.interpol.int/News-and-media/News/2017/N2017-107>
- [15]http://apps.who.int/gb/sf/pdf_files/MSM6/A_MSM6-en.pdf
- [16][http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WH/A70/A70\(21\)-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WH/A70/A70(21)-en.pdf)
- [17]http://www.who.int/medicines/regulation/ssfc/A70_23-en1.pdf
- [18]<http://www.who.int/medicines/regulation/ssfc/surveillance/en/> (accessed 2017 /08/20)
- [19]<http://www.who.int/medicines/regulation/ssfc/surveillance/en/> (accessed 2016/05/13)
- [20]<https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168008482f>
- [21]http://www.nifds.go.kr/apec/SupplyChain/APEC_SupplyChainToolkit_170317.pdf



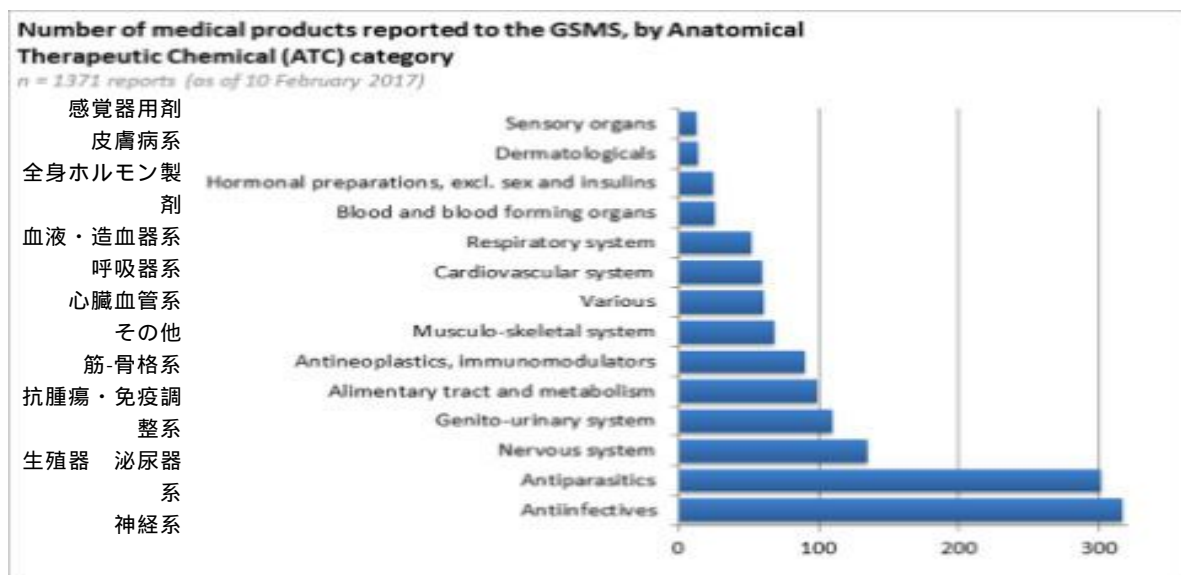
図1 WHO サーベイランス・モニターシステム報告1
地域別の偽造薬報告件数比率

Proportion of reports to the GSMA, by WHO Region



July 2013 ~ 10 February 2017, 1371 suspected SSFFC medical products have been reported from 83 Member States.

図2 WHO サーベイランス・モニターシステム報告2
- 薬効分類別の偽造医薬報告件数



July

2013 ~ 10 Feb 2017, n=1,371 SSFFC medical products

図3 APECの医薬品供給網保全の教育用プログラムの扉



The APEC Harmonization Center

2017 APEC RHSC Regulatory Science CoE for Product Quality & Supply Chain

**厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)**

模造薬による健康被害に関する調査

平成 29 年度 分担研究報告書

分担研究者 坪井 宏仁 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
研究協力者 木村 和子 (金沢大学医薬保健学総合研究科)
吉田 直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
秋本 義雄 (金沢大学医薬保健学総合研究科)
Mohammad Sofiqur Rahman
(金沢大学医薬保健学総合研究科)

研究要旨

【目的】 模造薬は、世界各地で流通しており、人々の健康を脅かしている。しかしながら、その情報は極めて限られており、その健康被害に関する正確な報告はほとんどない。近年の模造薬の健康への影響に関する論文を検索し、どのような被害が起きたのかをできる限り正確に把握することを目的とした。

【方法】 PubMed を用いて、検索式「counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious AND (medicine OR drug)」で、2017年2月から2018年2月の間にPubMedに掲載された文献を検索した。ヒットした全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造薬による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果】 220の論文がヒットし、全文が入手可能であったのは213件、英語で書かれた文献は211件であった。通読したところ、45の論文が模造医薬品に関わる内容であり、そのうちレビューまたはそれに類するものが22件であった。これらを除く23の論文の内容を分類すると分析結果、方法に関する論文が17件、蔓延状況調査結果に関する論文が3件、医薬品を扱う薬剤師の偽造医薬品に対する意識調査などこれらに分類されない論文が3件だった。健康被害についての論文はフラニルフェンタニルによる死亡事例1件であった。

【結論】 今回の調査では模造薬の健康被害に関する論文は1件だった。

A. 研究目的

模造薬は新興国や発展途上国を中心に世界各地で流通しているが、その粗悪な品質のため、健康に害を与え、ときには死亡事故を起こすこともある。これは、個人の健康上の問題ばかりでなく、社会・公衆衛生の問題でもある。また、近年ではインターネットを通じ

た薬品販売網の拡大により、先進国にもその被害が及ぶ可能性が高まっている。

世界保健機構 (World Health Organization: WHO) は、発展途上国では医薬品の10%が模造薬と推定され、それにより毎年72,000~169,000人の子供が肺炎により死亡するとの推定や64,000~158,000人がマラリアにより死亡するとの推定が報告している [1] この

ような模造薬に起因する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ること、その検索においてヒットした論文のうち、模造薬による健康被害を報告している論文において高頻度で使用されている単語(平成 27 年度に行った当研究事業において、IBM SPSS Text Analytics for Surveys®を用いて PubMed、Scopus、Web of knowledge よりキーワードを抽出し、われわれが実際に目を通した論文を比較した)を検索式に用いてみること等で調査した。その結果、キーワード検索だけで模造医薬品による健康被害事例を的確に抽出するのは困難であり、その他に簡素な方法が見つからないことから、模造薬に関するキーワードを用いてヒットした論文を一つ一つ読むこと以外に有効な方法はないとわかった。

そこで、本年度は、近年の模造薬とその健康被害に関する論文を追加調査し、模造薬による健康被害事例に関する学術論文のデータベースを更新することを目的とした。

B . 研究方法

PubMed を用いて、検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」で、2017 年 2 月から 2018

年 2 月の間に PubMed に掲載された文献を検索した(最終検索日:2018 年 2 月 28 日)。ヒットした全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造薬による健康被害に関する論文を抽出した。

なお、レビュー文献は、本調査の趣旨に合致しないため、本報告の結果には含めなかった。

C . 結果

まず 220 の論文がヒットした。そのうち、全文が入手可能な論文は 213 件、英語で書かれた文献は 211 件であった。そのうち模造薬(falsified medicines)に関する内容のものは 45 件であり、レビューまたはそれに類するもの 22 件を除く 23 件について内容を確認した。模造薬による健康被害が記載された論文は 1 件であった。[2]

その内容は、麻薬中毒死事例分析の内、1 件の状況を次のように記載したものであった。2016 年 10 月、アメリカ合衆国サンフランシスコでオキシコドンを模倣した青い錠剤(入手経路未記載)を摂取した 23 歳の男性が死亡した状態で発見された。初期の血中毒物スクリーニングでオキシコドンは検出されなかった。その錠剤を分析したところ、フラニルフェンタニルが検出された。

検死の結果、末梢血、心臓血、消化管内容物からフラニルフェンタニルが検出され、その代謝物も末梢血、心臓血、尿及び様々な体液から検出された。死因はフラニルフェンタニルの過剰摂取と考えられる。(表 1)

今回の文献検索の結果を加え、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した。(付録:表 2~4)

D . 考察

2017 年 2 月から 2018 年 2 月の間に PubMed に掲載された模造薬とその健康被害について記

載されている論文を検索・抽出したところ、該当論文は、フラニルフェンタニル入り模造オキシコドン錠の摂取による死亡例 1 件であった。

また、今回のフェンタニル誘導体による死亡例以外にも、模造薬を含む違法麻薬、特にファンタニル及びその誘導体など新合成麻薬の乱用による社会問題に関する総説及びそれに類する論文が 4 報[3~6]あった。それらの内容、特に Prekupec らのレビュー[6]が示した個々の背景は不明ではあるがフェンタニル及びその誘導体など新合成麻薬による死亡者数などからも問題の深刻さが伺われた。

一方、PubMed 検索でファンタニル等を含む模造薬による健康被害報告の論文が 1 件のみのヒットだったのは、被害件数が極めて多にも拘らず、事例報告としては学術雑誌に掲載されていないためと推察される。

前年度までに、PubMed は模造薬による健康被害事例を収集するデータベースとして他のデータベースと比べて優れており、適切な検索ワードを設定した上で抽出された論文を網羅的に読むことが該当論文を探すのに最適であることが示されている。

また、今回の調査でヒットした論文には模造薬の流通状況とその社会的影響だけでなく流通の法的規制に関するレビューやそれに類する論文が多くあった。これらは模造薬に関する関心の深さを示すものであり、模造薬を排除し健康被害を防ごうとする世界的動きが示されているものと考えられる。

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

偽造薬による死亡を含む深刻な健康被害を生じていることを当局や消費者に啓蒙し、偽造薬を流通させない、利用しないとの意識を高める必要があると考える。 [7]

E. 結論

今回の調査では PubMed からは模造薬による健康被害報告は 1 件であった。これ以外にも模造薬の有効成分の含量不足等による健康被害が多く存在すると考えられ、その調査方法も今後検討していく必要がある。

G. 研究発表

なし

H. 引用文献

- 1) WHO, 1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified.
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/substandard-falsified-products/en/>.
- 2) Distribution of furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. Martucci HFH, Ingle EA, Hunter MD, Rodda LN. *Forensic Sci Int.* 2018 Feb;283:e13-e17. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.005. Epub 2017 Dec 8.
- 3) Detection of illicit online sales of fentanyls via Twitter. Mackey TK, Kalyanam J. *F1000Res.* 2017 Nov 2;6:1937. doi: 0.12688/f1000research.12914.1. eCollection 2017.
- 4) Going beyond prescription pain relievers to understand the opioid epidemic: the role of illicit fentanyl, new psychoactive substances, and street heroin. Pergolizzi JV Jr, LeQuang JA, Taylor R Jr, Raffa RB; NEMA Research Group. *Postgrad Med.* 2018 Jan;130(1):1-8. doi: 10.1080/00325481.2018.1407618. Epub 2017 Nov 30. Review.

- 5) Acute Intoxications and Fatalities From Illicit Fentanyl and Analogues: An Update. Pichini S, Solimini R, Berretta P, Pacifici R, Busardò FP. Ther Drug Monit. 2018 Feb;40(1):38-51. doi: 10.1097/FTD.0000000000000465.
- 6) Misuse of Novel Synthetic Opioids: A Deadly New Trend. Prekupec MP, Mansky PA, Baumann MH. J Addict Med. 2017 Jul/Aug;11(4):256-265. doi: 10.1097/ADM.0000000000000324. Review.
- 7) Degardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. J Pharm Biomed Anal 2014; 87: 167-75.

表 1: 模造薬に関する最近の文献とその内容のまとめ

年	被害内容	原因	文献
2016	<p>オキシコドンを模倣した青い錠剤 (フラニルフェンタニルのみ検出) を摂取した 23 歳の男性が死亡した状態で発見された。</p> <p>検死の結果、死因はフラニルフェンタニルの過剰摂取と考えられる。(米国)</p>	<p>フラニルフェンタニル</p>	<p>Distribution of furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. Martucci HFH, Ingle EA, Hunter MD, Rodda LN. Forensic Sci Int. 2018 Feb;283:e13-e17. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.005. Epub 2017 Dec 8.</p>

表2. 模造薬による健康被害（重複事例を含む）

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文
1	2016	アメリカ合衆国	1人の青年が死亡	偽造オキシコドンによるフラニルフェンタニル過剰摂取	Distribution of fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. Martucci HPFH, Ingle EA, Hunter MD, Rodda LN. Forensic Sci Int. 2018 Feb;283:e13-e17. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.005. Epub 2017 Dec 8.
2	2016	アメリカ合衆国	中枢神経性うつ病、呼吸抑制など重篤な副作用を発生	オピオイド鎮痛薬 Norco 錠の偽造品(フェンタニル及びプロスタグランジン含有)	Vo KT, et al., March 25-April 5, 2016, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Apr 29;65(16):420-3.
3	2015	アメリカ合衆国	8人が中毒症状で入院、後回復、	アルプラゾラムの偽造薬（フェンタニル又はエチゾラムを含有）	Arens AM, et al, JAMA Intern Med. 2016 Oct 1;176(10):1554-1555.
4	2015	インド	5人が眼内炎	アパシチンの効果は認められず、微生物汚染	Stewart MW, et al., Counterfeit Avastin in India: Punish the Criminals, Not the Patients., Am J Ophthalmol. 2016 Oct;
5	2015	アメリカ合衆国	40人の患者のうち26人が敗血症を起こし、うち2名が死亡、11人が入院。	非滅菌静脈内注射剤の誤用、エンドトキシン検出	Torrie J, et al. BMJ Qual Saf. 2016 Dec;25(12):917-920. doi: 10.1136/bmjqs-2015-004793. Epub 2016 Jan 20.
6	2014~2015	コンゴ	1029人以上が急性シストロニー反応を呈し入院。11例が死亡（5例は5歳未満）	ジアゼパムと表示された製品にはジアゼパムは含まれず、ハロペリドールが10~20mg/錠含有	Peyraud N, et al. Lancet Glob Health. 2017 Feb;5(2):e137-e138. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30287-X.
7	2014~2015	コンゴ	1029人以上が急性シストロニー反応を呈し入院。11例が死亡（5例は5歳未満）	ジアゼパムと表示された製品にはジアゼパムは含まれず、ハロペリドールが10~20mg/錠含有	FDA's Investigation into Patients Being Injected with Simulated IV Fluids Continues., Ohio Nurses Rev. 2015 Jan-Feb;90(1):6-7.
8	不明	不明	急性肝不全	漢方薬 Tiger King に含有されていたシロナフィル	Nissan R., et al. Current Drug Safety 201 6, 1: 184-8
9	2014	ナイジェリア	105 患者において、服用後にけいれん発作頻度上昇	フェノバルビタール成分の欠如	Otte WM, et al. The Lancet Neu rology 201 5 ; 1 4: 1075-6
10	2013	ギニアビサウ	模造抗てんかん薬で、2人死亡、74人重初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 Neu rology 201 5 ; 1 4: 1075-6
11	2010	中国	80人が急性眼内炎、うち21人が前房蓄膿と重度の硝子体炎	ペバシズマブ	Wang F, et al., Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):355-61.
12	2010	中国	80人が急性眼内炎、うち21人が前房蓄膿と重度の硝子体炎	ペバシズマブ	Sun et al., N Engl J Med. 2011 Jul 28;365(4):378-9.
13	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	Holzgraber et al., J Pharm Biomed Anal. 2011 Jun 25;55(4):679-87.
14	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.
15	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.
16	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.
17	2008	アメリカ合衆国、ヨーロッパのいくつかの国	62人が死亡した。	輸入したヘパリン	Alfadl et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
18	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睡状態、4人が死亡	糖尿病治療薬が混入したホスホジェステラールゼ 阻害薬	Kao et al., N Engl J Med 360;7:734-6.
19	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.
20	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.
21	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.
22	2007	パナマ	100人以上の子供が死亡	エチレングリコールが混入したパラセタモールや鎮咳シロップ	Alfadl et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
23	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.
24	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.
25	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.
26	2006	ミャンマー	23歳の男性が死亡	アーテスネート	Atemnkeng et al., Trop Med Int Health. 2007 Jan;12(1):68-74.
27	2005	アメリカ合衆国	5人が死亡	含有量の多いデキストロメトルファン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88
28	2005	ミャンマー	脳性マラリアにより23歳の男性が死亡	含有量の少ないアーテスネート	Newton et al., PLoS Med. 2006 Jun;3(6):e197.
29	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.
30	2002	アメリカ合衆国	1人の女性が死亡	表示規格の1/20のエボエチンアルブア	Lawler. Mo Med. 2009 May- Jun;106(3):177-82.
31	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネートとして売られていた含有量の少ないスルファドキシニ/ピリメタミン	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.
32	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネートとして売られていた含有量の少ないスルファドキシニ/ピリメタミン	Rassool. J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.
33	1999	カンボジア	少なくとも30人が死亡	アーテスネートとして売られていた含有量の少ない抗マラリア薬	Mukhopadhyay. Anal Chem. 2007 Apr 1;79(7):2622-7.
34	1998	インド	39人が死亡	エチレングリコールが混入したパラセタモールや鎮咳シロップ	Alfadl et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
35	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.
36	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.
37	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.
38	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
39	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
40	1996	ハイチ	59人の子供が死亡	解熱薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.
41	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.
42	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.
43	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.

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文
44	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.
45	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.
46	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
47	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.
48	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.
49	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.
50	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.
51	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.
52	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.
53	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.
54	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.
55	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.
56	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.
57	1992	ハングラティッシュ	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.
58	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.
59	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.
60	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.
61	1990	ハングラティッシュ	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.
62	1989	ハイチ	89 人が死亡	シ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.
63	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.
64	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.
65	不明	日本	低血糖	グリベンクラミドが混入したシルテナフィル	N.Kuramoto et al., Diabetes Res Clin Pract. 2015 Apr;108(1):e8-e10.
66	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.
67	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.
68	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	ヘトチ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.
69	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.
70	不明	カンボジア	アーテスネート耐性の発生	アーテスネート	Newton et al., BMJ. 2002 Apr 6;324(7341):800-1.
71	不明	シンガポール	150 人が病院に搬送、7 人が神経低糖症により昏睡状態、4 人が死亡	グリブライドが混入したタダラフィルと生薬	Jackson et al., Int J Clin Pract. 2010 Mar;64(4):497-504.
72	不明	シンガポール	低血糖により 150 人が病院に搬送、神経低糖症により 11 人が死亡、24 人に後遺症	通常の 6 倍量のグリブライドが混入した性機能改善薬	Hellstrom. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):1-3.
73	不明	シンガポール	1 人の男性が死亡	グリブライドにより汚染された勃起不全治療薬	Liang et al., Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
74	不明	シンガポール	重度の低血糖により 150 人が病院に搬送、4 人が死亡	グリブライドが混入したシルテナフィル	Dean et al., Int J Clin Pract. 2010 Aug;64(9):1319-22.
75	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.
76	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.
77	不明	ハイチ、ナイジェリア、ハングラティッシュ、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.
78	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.
79	不明	不明	500 人以上が死亡	シ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.
79	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.
80	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)
81	不明	イギリス	26 歳の男性が腹痛と脳障害	インダネオッドで購入したシルテナフィル	Barber et al., J R Soc Med. 2011 Mar;104(3):120-3
82	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3. 非模造薬による健康被害

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文
1	2008	アメリカ合衆国	785 件のアレルギー反応、81 人が死亡	中国製の過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリン	Labadie. Int J Risk Saf Med. 2012;24(1):37-9.
2	2008	アメリカ合衆国	少なくとも 81 人が死亡	中国製の過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリン	[No authors listed]. Lancet. 2008 May 10;371(9624):1551.
3	2008	中国	12 人が死亡	溶解液としてジエチレングリコールを使用したアルミラリシン A(亮菌甲素)	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
4	2008	ナイジェリア	84 人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した teething formula (幼児用調製乳)	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
5	2008	ナイジェリア	少なくとも 118 人の子供が死亡	エチレングリコールが混入した歯みがき粉	Reynolds et al., Global Health. 2010 Nov 15;6:21.
6	2008	ナイジェリア	34 人の子供が死亡、50 人以上が腎障害により入院	ジエチレングリコールを使用した teething mixture ("My Pikin")	Bonati., Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
7	2007	アメリカ合衆国	約 100 人が死亡	過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリン	Holzgrabeet al., J Pharm Biomed Anal. 2011 Jun 25;55(4):679-87.
8	2006	中国	23 歳の男性の腎臓感染症が悪化	抗生物質	Lewis. CMAJ. 2009 Nov 10;181(10):E237-8.
9	2006	パナマ	78 人が死亡	ジエチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
10	2006	パナマ	100 人以上の子供が死亡	グリセリンの代わりにエチレングリコールを使用した鎮咳薬	Reynolds et al., Global Health. 2010 Nov 15;6:21.
11	2005	オーストラリア	1 人が死亡	ジエチレングリコールが混入した洗浄液	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
12	2004	中国	50 人以上の幼児が死亡	品質不良の幼児用粉ミルク	Cockburn et al., PLoS Med. 2005 Apr;2(4):e100.
13	2000	中国	71 歳の男性が腹痛と血便	ラベルを張り替えたクリノリル	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
14	1999	セネガル	38 歳の男性が熱帯熱マラリアを発症	メフロキン	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
15	1998	インド	33 人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した鎮咳・去痰シロップ	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
16	1998	インド	8 人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したパラセタモール	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
17	1998	インド	33 人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
18	1998	インド	少なくとも 30 人が死亡	ジエチレングリコール	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.
19	1998	インド	30 人の幼児が死亡	ジエチレングリコールを使用したパラセタモールや鎮咳シロップ	Rassool. J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.
20	1998	不明	30 人以上の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Gautam et al., Postgrad Med J. 2009 May;85(1003):251-6.
21	1998	ブラジル	望まれない妊娠	効果のない避妊薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.
22	1997	ハイチ	64 歳の男性が憩室炎悪化、白血球数上昇	シプロフロキサシン	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
23	1995-1996	ハイチ	腎不全により 85 人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したアセトアミノフェンシロップ	Ziance. J Am Pharm Assoc (2003). 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88.
24	1995	インド、インドネシア	63 歳の男性が血圧、コレステロール値上昇	降圧薬、高脂血症治療薬	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
25	1995	ハイチ	85 人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したパラセタモール	Alkahtani. Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
26	1995	ハイチ	多くの子供が死亡	有害な化学物質が混入したパラセタモールや鎮咳シロップ	Burki. Lancet Infect Dis. 2010 Sep;10(9):585-6.
27	1995	ハイチ	89 人が死亡	ジエチレングリコールを使用したパラセタモールや鎮咳シロップ	Rassool. J Adv Nurs. 2004 May;46(3):338-9.
28	1995	ハイチ	89 人が死亡	ジエチレングリコールが混入した鎮咳シロップ	Vastag. JAMA. 2003 Aug 27;290(8):1015-6.
29	1995	ハンガリー	51 人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
30	1995	ニジェール	300 人以上が死亡、約 60 人に後遺症	海水で作られた髄膜炎ワクチン	Stearn. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-61.
31	1992	アルゼンチン	15 人が死亡	ジエチレングリコールが混入したプロボリスシロップ	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
32	1992	ナイジェリア	47 人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
33	1990	ナイジェリア	47 人の子供が死亡	溶解液としてジエチレングリコールを使用したパラセタモール	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
34	1990	ナイジェリア	100 人が死亡	有毒溶媒で薄められた鎮咳薬	Deisingh. Analyst. 2005 Mar;130(3):271-9.
35	1990	ナイジェリア	109 人の子供が死亡	パラセタモール	Alubo. Soc Sci Med. 1994 Jan;38(1):97-103.
36	1990	ナイジェリア	100 人以上の子供が死亡	間違ったラベルが貼られた致死量のジエチレングリコール	Stearn. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-61.
37	1990	ハンガリー	51 人が子供を含む 236 人が死亡	溶解液としてジエチレングリコールを使用したパラセタモール	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
38	1987	スペイン	5 人が死亡	溶解液としてジエチレングリコールを使用したスルファジアジン	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
39	1986	インド	14 人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入したグリセリン	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
40	1986	インド	10 人以上が死亡	不純なグリセリン	Gautam et al., Postgrad Med J. 2009 May;85(1003):251-6.
41	1982	アメリカ合衆国	7 人が死亡	シアン化合物が混入したパラセタモール	Cockburn et al., PLoS Med. 2005 Apr;2(4):e100.
42	1980	アメリカ合衆国	何人かの大人が死亡	街販売薬として売られていたフェンタニルの過剰服用	Brittain. J Toxicol Clin Toxicol. 1982 Dec;19(10):1123-6.
43	1969	南アフリカ	7 人の子供が死亡	溶解液としてジエチレングリコールを使用した鎮痛剤	Alkahtani et al., Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):1062-4.
44	1969	南アフリカ	7 人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
45	1937	アメリカ合衆国	34 人の子供を含む 105 人が死亡	ジエチレングリコールが混入したスルファルアミド	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
46	不明	アメリカ合衆国	1 人の青少年が死亡	インターネットで購入した鎮痛薬	Liang et al., Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
47	不明	アメリカ合衆国	10 人の子供が死亡	破傷風菌で汚染されたジフテリア抗毒素	Wan Po. Lancet. 2001 Jun 16;357(9272):1904.
48	不明	アメリカ合衆国	34 人の子供を含む 105 人が死亡	ジエチレングリコールのかわりにジエチレングリコールを使用したスルファルアミド	Wan Po. Lancet. 2001 Jun 16;357(9272):1904.
49	不明	アメリカ合衆国	81 人が死亡	不純物が混入したヘパリン	Lawler. Mo Med. 2009 May- Jun;106(3):177-82.
50	不明	アルゼンチン、ハンガリー、インド、ナイジェリア、ハイチ	500 人以上が死亡	グリセリンの代わりに使用したエチレングリコール	Reidenberg et al., Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):189-93.
51	不明	アルゼンチン、ハンガリー、インド、ナイジェリア	500 人以上が死亡	ジエチレングリコール	Gautam et al., Postgrad Med J. 2009 May;85(1003):251-6.
52	不明	インド	30 人の子供が死亡	ジエチレングリコール	Hellstrom. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):1-3.

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文
53	不明	カナダ	1人の高齢者が死亡	インターネットで購入した医薬品	Liang et al., Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
54	不明	世界中	何人かが死亡	不純のヘパリン	Liang et al., Nat Rev Urol. 2012 Sep;9(9):480-2.
55	不明	ナイジェリア	100人の子供が死亡	有毒溶媒で薄められた鎮咳シロップ	Hellstrom. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):1-3.
56	不明	ハイチ	85人の子供が死亡	ジエチレングリコールが混入した小児用シロップ	Bonati. Arch Dis Child. 2009 Jun;94(6):468.
57	不明	ハイチ、インド、ナイジェリア、バングラディッシュ	急性腎不全により500人以上が死亡	ジ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	Hall et al., Am J Trop Med Hyg. 2006 Nov;75(5):804-11.
58	不明	ハイチ、ナイジェリア、バングラディッシュ、インド、アルゼンチン	500人以上が死亡	ジ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	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.
59	不明	パキスタン、アフガニスタン国境	熱帯熱マラリアの流行	スルファドキシム/ピリメタミン	Fernandez et al., Analyst. 2011 Aug 7;136(15):3073-82.
60	不明	バングラディッシュ	何百人もの内臓リーシュマニア症患者が治療に失敗	成分が含まれていないミルテホシン（内臓リーシュマニア症治療薬）	Newton et al., Trends Pharmacol Sci. 2010 Mar;31(3):99-101.
61	不明	バングラディッシュ	中毒により少なくとも51人の子供が死亡	ジ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	Jackson et al., Int J Clin Pract. 2010 Mar;64(4):497-504.
62	不明	バングラディッシュ	何百人もの内臓リーシュマニア症患者が治療に失敗	『Miltefos』と表記された医薬品	Dorlo et al., Analyst. 2012 Mar 7;137(5):1265-74.
63	不明	ベネズエラ	3日熱マラリアを発症	含有量の少ないプリマキン	Newton et al., Trends Pharmacol Sci. 2010 Mar;31(3):99-101.
64	不明	ハイチ	約80人の子供が死亡	間違ったラベルが貼られた致死量のジエチレングリコール	Stearn. Food Drug Law J. 2004 59(4):537-6
65	不明	モーリシャス	目の感染症を引き起こした	緑膿菌で汚染されたゲンタマイシン点眼薬	Newton et al., Lancet Infect Dis. 2006 Sep;6(9):602-13.

表 4 . 模造薬による健康被害事例 (重複を除く)

No.	発生年	発生国	健康被害	原因	論文
1	2016	アメリカ合衆国	1 人の青年が死亡	偽造オキシコドンによるフラニルフェンタニル過剰摂取	Distribution of furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. Martucci HFH, Ingle EA, Hunter MD, Rodda LN. Forensic Sci Int. 2018 Feb;283:e13-e17. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.005. Epub 2017 Dec 8.
2	2016	アメリカ合衆国	中枢神経性うつ病、呼吸抑制など重篤な重篤な作用を発症	オピオイド鎮痛薬 Norco 錠の偽造品 (フェンタニル及びプロスタグランジン含有)	Vo KT, et al., March 25-April 5, 2016., MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Apr 29;65(16):420-3.
3	2015	アメリカ合衆国	8 人が中毒症状で入院、後回復、	アルプラゾラムの偽造薬 (フェンタニル又はエチゾラムを含有)	Arens AM, et al. JAMA Intern Med. 2016 Oct 1;176(10):1554-1555.
4	2015	インド	5 人が眼内炎	アバステンの効果は認められず、微生物汚染	Stewart MW, et al., Counterfeit Avastin in India: Punish the Criminals, Not the Patients., Am J Ophthalmol. 2016 Oct;
5	2015	アメリカ合衆国	40 人の患者のうち 26 人が敗血症を起こし、うち 2 名が死亡、11 人が入院。	非滅菌静脈内注射剤の誤用、エンドトキシン検出	Torrie J, et al. BMJ Qual Saf. 2016 Dec;25(12):917-920. doi: 10.1136/bmjqs-2015-004793. Epub 2016 Jan 20.
6	2014~2015	コンゴ	1029 人以上が急性ジストロニー反応を呈し入院。11 例が死亡 (5 例は 5 歳未満)	ジアゼパムと表示された製品にはジアゼパムは含まれず、ハロペリドールが 10~20mg / 錠含有	FDA's Investigation into Patients Being Injected with Simulated IV Fluids Continues., Ohio Nurses Rev. 2015 Jan-Feb;90(1):6-7.
7	不明	不明	急性肝不全	漢方薬 Tiger King に含有されていたシルナフィシル	Nissan R., et al. Current Drug Safety 201 6 , 1 : 184-8
8	2014	ナイジェリア	105 患者において、服用後にけいれん発作頻度上昇	フェノバルビタール成分の欠如	Otte WM, et al. The Lancet Neu rology 201 5 ; 1 4 : 1075-6
9	2013	ギニアビサウ	模造抗てんかん薬で、2 人死亡、74 人重初発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 Neu rology 201 5 ; 1 4 : 1075-6
10	2010	中国	80 人が急性眼内炎、うち 21 人が前房羞痛と重度の硝子体炎	ヘバシズマブ	Wang F. et al., Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):355-61.
11	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.
12	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	Alfadl et al., Res Social Adm Pharm. 2012 Jul 25.
13	2008	シンガポール	重度の低血糖により 150 人が病院に搬送、7 人が神経低糖症により昏睡状態、4 人が死亡	グリベンクラミドが混入したタダラフィイル	Kao et al., N Engl J Med 360;7:734-6.
14	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.
15	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.
16	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.
17	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.
18	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ート	Atemnkeng et al., Trop Med Int Health. 2007 Jan;12(1):68-74.
19	2005	アメリカ合衆国	5 人が死亡	含有量の多いデキストロメトルファン	Ziance. J Am Pharm Assoc. 2008 Jul- Aug;48(4):e71-88.
20	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.
21	2002	アメリカ合衆国	1 人の女性が死亡	表示規格の 1/20 のエボエチンアルファ	Lawler. Mo Med. 2009 May-Jun;106(3):177- 82.
22	1999	カンボジア	少なくとも 30 人が死亡	アーテスネートとして売られていた含有量の少ないスルファドキシニ/ピリメタミン	Roger et al., World Hosp Health Serv. 2007;43(3):17-21.
23	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.
24	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.
25	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.
26	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.
27	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):585-6.
28	1992	ハンガリー	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.
29	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.
30	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.
31	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イル	N.Kuramoto at al., Diabetes Res Clin Pract. 2015 Apr;108(1):e8-e10.
32	不明	イギリス	26 歳の男性が腰痛と脳障害	インターネットで購入したシルデナフィイル	Barber et al., J R Soc Med. 2011 Mar;104(3):120-3
33	不明	アメリカ合衆国	皮膚の発疹、組織の膨脹	セロステム	[No authors listed] AIDS Patient Care STDS. 2001 Aug;15(8)
34	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.

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と
非破壊分析の応用

平成 29 年度 分担研究報告書

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 (金沢大学医薬保健学総合研究科)
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、東南アジアで流通していたメトホルミンを主成分とする糖尿病治療薬の品質不良品がインターネットを介した個人輸入により、日本国内に流入する可能性がある。本研究では、メトホルミン錠について、インターネット上の個人輸入代行サイトを介した試買調査を実施し、その真正性と品質を明らかにすること並びに模造薬調査への非破壊分析法の導入可能性の検討を目的とした。

【方法】 2016年1月に、個人輸入代行サイトを介してメトホルミン 500 mg 錠と徐放錠(500 mg、750 mg 及び 1000 mg) を購入した。入手したサンプルについて、製造販売業者に対する真正性調査と、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 分析による定性と定量を行った。さらに、非破壊分析として携帯ラマン散乱分析を行った。

【結果】 メトホルミン錠を広告する個人輸入代行サイト (24 サイト) から、33 サンプルの 500mg 錠、5 サンプルの 500mg 徐放錠と 1 サンプルの 750mg 徐放錠および 1 サンプルの 1000 mg 徐放錠の計 40 サンプルを入手した。いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかった。日本語の説明書が添付されていたのは 1 サンプル (2%) のみで、これ以外は外国語か添付文書が無添付だった。個人輸入メトホルミン 500 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、有意に高かった (Mann-Whitney' s U test, $p < 0.05$)。真正性調査の結果は、製造販売業者からの回答が得られた 7 サンプル (17.5%) が真正品、33 サンプル (82.5%) が真正性不明であった。USP に準拠した品質試験の結果、3 サンプル (7.5%) が不適合となった。判定にさらなる試験が必要な interim fail が 6 サンプル (15%) あった。携帯ラマン分光分析による偽造判定は同一製造会社の正規品と比較しスペクトルの一致や主成分分析により可能だったが、他社製品でも一致率が高いものがあり、偽陰性も考慮する必要があった。また、個人輸入メトホルミン 500 mg 錠 33 サンプルのラマンスペクトルは大きく 3 つのグループに分かれ、製造工程の類似性により分類できると考えられた。

【考察】 本研究の結果、インターネットで流通しているメトホルミン製剤には品質試験に不適合な製品があった。携帯ラマン散乱分析により、模造品を検出できる可能性ならびに製造ライン別に分類できる可能性が示された。今回入手した製品には東南アジア諸国で品質不良が指摘されたメトホルミン製剤と同じ会社の製品は含まれなかったが、日本にも品質不良品がネット経由で輸入されている可能性がある。処方箋医薬品であるメトホルミン錠について

て、インターネットを介した個人輸入では、日本国内の正規医療機関で入手するより費用はかかるが、処方箋を提示することなく、国内未承認規格品を入手してしまうことが明らかとなった。また、これらは、日本人の個人輸入を助長し、不適正使用による健康被害につながる可能性がられる。メトホルミン製品の個人輸入は、極力避けるべきと思われる。

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 500mg、625mg、750mg、850mg、1000mg の4種類であり、また徐放錠 500mg、750mg および 1000mg の3種類である。

国内承認規格は普通錠 250mg、500mg 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 500mg 錠が販売されており、また国内承認規格のうち 500mg が最大であることから購入する規格は 500mg とし、品質不良品の存在が指摘されている徐放錠 500mg、750mg および 1000mg 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(Table1 と Table 2)。国内で販売されているメトホルミン塩酸塩錠 500mg 9製品(Table3)と東和薬品会社に製造されたメトホルミン塩酸塩 250mg 錠を国内卸売販売業者から購入した。

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

I. Table1 と対応した購入したサイトの番号

II. 規格 (500, 500 mg ; 750, 750 mg ; 1000, 1000 mg)

III. 包装 (A1, PTP シートタイプ 1 ; A2, PTP シートタイプ 2 ; A3, PTP シート

タイプ 3 ; A4, PTP シートタイプ 4 ; A5, PTP シートタイプ 5 ; A6, PTP シートタイプ 6 ; A7, PTP シートタイプ 7 ; A8, PTP シートタイプ 8 ; A9, PTP シートタイプ 9 ; A10, PTP シートタイプ 10 ; A11, PTP シートタイプ 11 ; A12, PTP シートタイプ 12 ; 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 ; B5, ボックスタイプ 5 ; B6, ボックスタイプ 6 ; 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 ; C6, ボトルタイプ 6 ;)

IV. 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)

V. 入手錠数

B-1-4. 購入価格の比較

日本におけるメトホルミンの薬価と送料や輸入代行手数料を含まない個人輸入製品の価格を 1 錠あたり比較した。

B-2. 外観観察事項

入手した製品の外観観察では、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。投与剤については、分析試験で一次包装を開封した折に観察した。

B-3. 製造販売業者に対する真正性調査

それぞれの製造販売業者へ、2017 年 8 月 14 日にサンプルの外観写真と質問票を送付した。2017 年 8 月 21 日に「CIPLA LTD」から回答を得た。2017 年 10 月 24 日に東和薬品株式会社から回答を得た。2017 年 4 月 10 日に会社「Apotex Pty Ltd」から回答を得た。他の会社へ、2017 年 2 月の間に 1 度催促を行い、回答なし。

正規品として、メトグルコ錠 20mg 日本市販品を用いた。

B-4. 錠剤の定性・定量分析

HPLC 分析条件 :

- Mobile Phase : acetonitrile :pH 3.85 Buffer (1:9)
- Column : Shim-pack CLC-ODS (M) 5mm (4.6mm×25cm)
- Wavelength : 232nm (Metformin Hydrochloride Tablet) 218nm (Metformin Hydrochloride ER /SR Tablet)
- Flow rate : 0.9mL/min
- Run time : 20min
- Oven : 30°C
- Injection volume : 10mL

この条件下で、個人輸入メトホルミン錠について、主成分であるメトホルミンの定性と定量を行った。

1 製品につき 10 錠を測定し、表示量に対する有効成分の含量率 (%) を求めた。判定基準として、普通錠において 10 錠における有効成分の平均含量率が 95.0-105%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、徐放錠において 10 錠における有効成分の平均含量率が 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 (USP ; 2014 版)。含量均一性試験において、10 錠から算出された判定値 (Acceptance Value: AV) が 15.0 より大きい場合さらに 20 錠試験を行い、最終判定を行った。各成分の標準試薬との保持時間の一致と UV スペクトルが一致することを確認することにより、含有成分の同定を行った。

B-5. 溶出試験

溶出試験は、USP に記載の試験法に従った。1 製品につき 6 錠を測定した。普通錠の判定は USP に準じ、1st stage では 6 錠の個々の溶出率が Q+5% (metformin, Q=70) 以上であれば適合とした。徐放錠(500mg)の判定も USP

に準じ、判定時間における溶出率が判定基準値内(1時間:20-40%、3時間:45-65%、10時間:80%以上)であるとき適合とした。また、徐放錠(750mg)と徐放錠(1000mg)の判定も USP に準じ、判定時間における溶出率判定基準値内(1時間:20-40%、2時間:35-55%、6時間:65-85%、10時間:85%以上)であるとき適合とした。1st stage で不適合となったものは 2nd stage, 3rd stage を引き続き行う予定である。

B-6. 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

日本市販品(東和薬品メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「トーワ」とサンプルコード 32-500-A7-SG-50 との異同識別を行った。後者の添付文書の製造販売元は「東和薬品株式会社」であった。ラマンスペクトルを目視で確認するとともに、一致率(マッチスコア)を求めた。また、日本で販売しているメトホルミン塩酸塩錠 500mg と個人輸入した 500mg 製剤全体のラマンスペクトルを目視で確認するとともに、主成分分析を行った。製品の製造販売元の違いによって、日本で販売している 9 社全てのメトホルミン塩酸塩錠 500mg と個人輸入した 500mg 製剤の製造販売元別の判定を試みた。一致率が 90%以上であれば類似していると言える。また、一致率が 90%以上ないと、類似しているとは言い難い。

B-7. 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、携帯型ラマン散乱分析装置 Inspector500 制御ソフトに対応した

TheUnscrambler (CAMO Software, Oslo, Norway) を使用した。

C. 結果

C-1. 購入対象サイト

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、19 製品 33 サンプルの 500 mg 錠 (Table 1)、5 製品 5 サンプルの 500 mg 徐放錠と 1 製品 1 サンプルの 750 mg 徐放錠および 1 製品 1 サンプルの 1000 mg 徐放錠 (Table 2) の計 26 製品 40 サンプルを入手した。そのうち、先発品は 3 製品 6 サンプルであり、後発品は 23 製品 34 サンプルであった (Table 4)。

なお、Table 5 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)
- ・そもそも販売サイトがあるが、購入した時、サイトを表示されなかった。(1 サンプル)
- ・クレジットカード払いのみ (2 サンプル)
- ・インド側の取扱い終了 (3 サンプル)

いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかった。

C-2. 購入価格

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、日本の薬価に比べて、高かった (Figure1)。

C-3. 外観観察

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(Figure.2-1)。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(Figure.2-2)。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 500mgMT「トーワ」)(Figure.3-1)の添付文書(Figure.3-2)に、使用期限と製造番号の記載はない。

入手した500mg錠の製品の中でサンプルコード(12-500-B4-TH-100)の箱には500mgと書いてあり、添付文書には850mgと書いてあった(Figure 4)。C-6 成分含量測定から、本品は500mg錠と考えられた。

錠剤において、サンプル(40-SR-500-B4-SG-100)に青の汚れがあり、サンプル(16-500-B1-SG-100)に欠損があり、サンプル(28-500-B1-SG-100)に黄色の汚れがあった(Figure 5)。

C-4. 添付文書

添付文書の言語をTable 6に示した。全部40製品中、12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製品及びタイ語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。

C-5. 入手製品の真正性

今まで、それぞれの製造販売元の回答により入手した40サンプルのうち、7サンプルが真正品、33サンプルが真正性不明であることが明らかとなった(Table7)。

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。

C-6. 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Table8に示す。

含量試験は37サンプル(92.5%)が適合となり、3サンプル(7.5%)が不適合となった。不適合な普通錠サンプル(21-500-C2-HK-

1000)と普通錠サンプル(28-500-B1-SG-100)の含量はそれぞれ、 $88.38 \pm 8.71\%$ 、 $107.04 \pm 8.75\%$ であった。不適合な徐放錠サンプル(36-SR-1000-A9-IN-60)の含量は 116.71 ± 16.52 であった。普通錠において10錠における有効成分の平均含量率95.0

-105%に当てはまらないものを不適合であるとした。また、徐放錠において10錠における有効成分の平均含量率が90.0-

110.0%に当てはまらないものを不適合であるとした。

含量均一性試験は34サンプル(85%)が適合となり、5サンプル(12.5%)がinterim failとなり、1サンプル(2.5%)が不適合となった。

Interim failになったサンプル(8-500-B3-SG-100)、サンプル(21-500-C2-HK-1000)、サンプル(35-SR-500-A8-IN-60)、サンプル(38-SR-750-C5-US-100)、サンプル(40-SR-500-B4-SG-100)のAV値はそれぞれ、21.08、31.01、20.43、26.00、31.42であった。

不適合なサンプル(36-SR-1000-A9-IN-60)のAV値は54.85であった。CU<73.88またはCU>126.88が1錠でもあれば、1st stageで不適合(Permanent fail)である。

C-7. 溶出挙動

入手した製品の溶出率を測定した結果をTable9に示した。

溶出試験は38サンプル(95%)が適合となり、2サンプル(5%)がinterim failとなった。この2サンプルは徐放錠だった。500mgサンプル(40-SR-500-B4-SG-100)の3時間点の溶出率が $66.09 \pm 3.34\%$ であり1点において判定基準を上回っていた。ほかの1000mgサンプル(36-SR-1000-A9-IN-60)の6時間点の溶出率が93.5

±9.39%であり 1 点において判定基準を超えていた。

C-8. 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、日本市販品(製造販売元東和薬品株式会社メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「トーワ」(Lot. B071))と添付文書の製造販売元が「東和薬品株式会社」であったサンプル(32-500-A7-SG-50)(Lot. B025)のスペクトルの一致率は98%であった(Figure 6)。一致率が90%以上なのでスペクトルは類似している。日本で販売している東和薬品株式会社以外の8社の中の5社5製品のメトホルミン塩酸塩錠 500 mg (ニプロ、DSEP、TCK、メトグルコ錠、JG)とサンプル(32-500-A7-SG-50)のスペクトルには差異が認められ、一致率も90%未満であった。また8社の中の3社3製品(TE、三和、日医工)のスペクトルとサンプル(32-500-A7-SG-50)の一致率は90%以上なのでスペクトルは差異が認められなかった(Figure 7)。東和薬品株式会社以外の個人輸入した500mgメトホルミン製剤の18製品32サンプルのスペクトルと500mg日本市販品(東和薬品株式会社)のスペクトルを比較したら、一致率90%以上のサンプルは6製品13サンプルで(Medic Pharma、Relonchem、MEDCHEMIE、Not described、Siam Pharmaceutical、Apotex)、一致率90%未満のサンプルは12製品19サンプルであった。このうち12製品の一致率は81~86%だったが、GPOの一致率は65%と低かった(Figure 8)。

ラマンスペクトルについて主成分分析を行ったところ、日本市販品 250mg と日本市販品 500mg 並びにサンプル(32-500-A7-SG-50)は中心近くに集まった(Figure 9)。サンプル(32-500-A7-SG-50)は日本市販品 500mg (東和薬品株式会社)と同一会社の製品であることが製造者によって確認されたが、主成分分析も矛盾しない結果であった。日本で販売している9社全てのメトホルミン塩酸塩錠 500mg 製品とサンプル(32-500-A7-SG-50)の主成分分

析の結果は、9製品は製造販売元の違いによって、9パターンに分かれていることが確認された。しかし、サンプル(32-500-A7-SG-50)と日医工のラマンスペクトル及び主成分分析は一致しており、携帯型ラマンでの識別は困難であった。10サンプルは信頼区間(ホテリング T2 楕円は95%の信頼区間を示す)に入り、同じ集団に属することが確認された(Figure 10)。

個人輸入した500mgメトホルミン製剤19製品33サンプルと500mg日本市販品(東和薬品株式会社)の主成分分析結果では、7製品11サンプルは第二象限に存在し、製造会社毎に分かれていた。東和薬品(株)製日本市販品も第二象限であり、同じ第二象限にある個人輸入4製品(Medic Pharma、Relonchem、Not described、Apotex)はラマンスペクトルの一致率も90%以上だった。Siam Pharmaceutical製品(一致率91%)は第二象限に近い第一象限に、Siam Pharmaceutical製(一致率91%)は第三象限にあった。第四象限にある16サンプルは互いに重複・近接していた。東和薬品製品とラマンスペクトルが類似していなかったものであった。これら18製品32サンプルは信頼区間に入り、同じ集団に属する。特に一致率が低かったGPO製品1サンプル(製造会社：GPO(製造国：タイ)が信頼区間の外のサンプルになった(Figure 11)。

D. 考察

D-1. サイトの現状

個人輸入代行サイト24サイト中4サイト(17%)で本邦未承認の製品(徐放錠)の名称、効能効果、性能等に関する記載が見られた。薬事法第68条において、承認前の医薬品等の広告の禁止が定められており、未承認薬の名称、製造方法、効能、効果又は性能に関する広告は禁止されている。

また、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。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ことが必要である。

D-2. 個人輸入された製品と流通

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、本来の流通経路から外れた正規外の医薬品流通経路が輸入代行を経由して存在することが示唆された。

D-3. 外観観察

外観観察の結果、錠剤の割れ、汚れなどのあるサンプルが複数存在した。これらは品質試験に全て適合したが、製造工程におけるパッケージングなどの段階や製造技術に問題がある可能性が示唆され、消費者の健康に影響する可能性も否定できない。

D-4. 添付文書

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。

また、製品とは異なる規格の添付文書の同封もあった。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。

D-5. 購入価格

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、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、間違った使用方法による健康被害につながる可能性がある。

D-6. 品質試験

含量試験及び含量均一性試験においては3サンプルが不適合になった及び5サンプルが1st stageにおいて不適合になったため、含量および均一性に問題がある可能性が示唆された。製品の有効成分含有量不足やばらつきがあったら、有効な血中濃度が得られないまま治療効果を得られないまま長期間服用を続けていると、血糖コントロールとなり、網膜症、腎症、神経障害、心疾患など合併症を引き起こすリスクが高まる危険がある。

溶出試験においては2サンプル(徐放錠)1st stageにおいて不適合になったため、溶出性に問題がある可能性が示唆された。この2サンプルは徐放錠だが、徐放システムが破綻して適切な徐放性が見られないと考えられた。効果が長く続くことができなくて、短い時間で薬の効果がでて、血液中の薬の濃度が急激に上昇し、副作用の危険性が増す場合がある。

D-7. ラマン散乱分析

日本市販品(東和薬品メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「トーフ」)(Lot. B071)と添付文書の製造販売元が「東和薬品株式会社」であったサンプル(32-500-A7-SG-50)(Lot. B025)において、ラマンスペクトルに差異は認められなかった。また、真正性調査より、サンプル(32-500-A7-SG-50)は真正品と認められた。ラマン散乱分析による市販品との異同識別の可能性が示された。

日本で販売している東和薬品会社以外の8社の中の5社5製品のスペクトルとサンプル(32-500-A7-SG-50)の一致率は90%未満なのでスペクトルには差異が認められた。また、

東和薬品会社以外の個人輸入した 500mg メトホルミン製剤の 18 製品 32 サンプルのスペクトルと 500mg 日本市販品(東和薬品株式会社)のスペクトルを比較したら、一致率 90%未満のサンプルは 13 製品 19 サンプルであった。コーティングに使われている成分は異なると考えられる。

日本で販売している東和薬品会社以外の 8 社の中の 3 社 3 製品のスペクトルとサンプル (32-500-A7-SG-50) の一致率は 90%以上なのでスペクトルは差異が認められなかった。東和薬品会社以外の個人輸入した 500mg メトホルミン製剤の 18 製品 32 サンプルのスペクトルと 500mg 日本市販品 (東和薬品株式会社) のスペクトルを比較したら、一致率 90%以上のサンプルは 5 製品 13 サンプルであった。コーティングに使われている成分は似ていると考えられる。

主成分分析において、異なる規格 250mg の日本市販品 (東和薬品株式会社) もサンプル (32-500-A7-SG-50) と同じ分類であった。9 社の日本市販品と個人輸入した 500mg サンプル (32-500-A7-SG-50) の主成分分析結果について、500mg 日本市販品 (東和薬品株式会社) とサンプル (32-500-A7-SG-50) は同じ製造会社だが、同一象限内で乖離が認められた。この二サンプルと異なる製造会社の製品が影響を与えると考えられた。また、ロット番号が異なるので、製造工程と添加料も少し異なると考えられた。日本の製造会社 9 社から正規品を入手したところ、製造会社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、個人輸入した 500mg メトホルミン製剤と 500mg 日本市販品 (東和薬品株式会社) 計 19 製品の主成分分析結果では、日本市販品 (東和薬品株式会社) との一致率によってきれいに 3 つのグループに分かれている。I グループは東和薬品(株)製日本市販品を含む第 2 象限(一部、第 1 象限) の 7 製品 14 サンプルで、II グループは第 4 象限の互いに重複・近接していた 9

製品 16 サンプルで、III グループは 1 製品 1 サンプル製造会社 : GPO (製造国 : タイ) であった。GPO 製品 1 サンプルが信頼区間に入っていなかった。アウトライヤーの原因はノイズや影響の強いサンプルなどであり、楕円の外のサンプルを調べることで潜在的なアウトライヤーを特定できる。これらの情報は真贋判定にも有用と考えられる。

携帯ラマン散乱分析で、真正品と比較することにより、被検薬の真偽を判定することが可能であるが、錠剤の表面構造が類似している製剤はフォールスネガティブと判定する可能性がある。また、判定精度についてはさらに、データ集積する必要がある。

以上より、ラマン散乱分析は、迅速かつ簡易な偽造品医薬品鑑別手法として有用であることが示された。

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 (徐放錠) が国内に流入することが明らかとなった。個人輸入により日本に流入しているメトホルミン製品は外観には問題はあつた。製品の品質に問題は存在するかどうか見極めるまでには、引き続きの試験が必要であつた。偽造医薬品鑑別において、ラマン散乱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、さらに情報提供し、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したとしても、不利益を被ることのないように、違法な個人輸入代行業者や発送業者の監視・閉鎖が進むよう情報提供などの協力をしていかなければならない。

F. 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、品質試験 2nd stage を引き続き行う。

また、個人輸入したメトホルミン製剤で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。

G. 謝辞

本研究にご協力していただいた樋口商会並びに真正性調査にご協力いただいた Apotex Pty Ltd、CIPLA TLD、東和薬品株式会社の皆様に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。

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

J. 参考文献

1. AYANO KOSUGI, YUMI SANAMI, ANDREA OROZCO, NAOKO YOSHIDA, HIROHITO TSUBI, KAZUKO KIMURA, ASSESSMENT OF THE QUALITY OF GLIBENCLAMIDE AND METFORMIN TABLETS IN THE PHILIPPINE AND CAMBODIA, 国際保健医療.30(3):208,2015

Table1.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	サンプルコート	責任者	メーカー	住所	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	住所1	A	星 ^{※2}	930	15.5	https://www.kusuriya3.com/glyciphage-getformin-500mg.html
2	サイト2	メトホルミン 500 mg	02-500-B1-SG-100	責任者2	Intas Pharmaceuticals Ltd	住所2	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	Not Specific	USV	Not Specific	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	住所3	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 (cont.) 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	住所	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-S G-100	責任者 4	Apotex Pty Ltd	住所 4	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-S G-100	責任者 5	Apotex Pty Ltd	住所 5	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-U S-100	責任者 6	Not Specific	住所 6	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-S G-56	責任者 7	Not Specific	住所 7	B	星	3150	56	http://www.bestdrug.org/metformin.htm

Table 1 (cont.) 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	サンプルコート	責任者	メーカー	住所	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	住所 8	A	泰	2,700	27	http://whats-health.com/products/detail.php?product_id=1082
		Metformin GPO (メトホルミン)	12-500-B4-TH-100		GPO		B	泰	2,500	25	http://whats-health.com/products/detail.php?product_id=1369
10	サイト 10	Metformin (ジェネリックメルビン)	13-500-B2-SG-112	責任者 9	Teva UK Limited	住所 9	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	Not Specific	Intas Pharmaceuticals Ltd	Not Specific	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	Not Specific	Not Specific	A	星/香港	900	15	https://www.toyamado.com/%E3%82%B0%E3%83%AA%E3%82%B7%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%BC%E3%82%B8-
13	サイト 13	グルコファージ	18-500-A5-TW-200	Not Specific	MERCK	Not Specific	A	台	5390	54	http://generic-asian.website/item/glucophage-2.html

Table 1 (cont.) 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 コート	責任者	メーカー	住所	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 1-IN-200	責任者 11	Cipla Ltd	住所 10	A	印	4200	21	<a href="http://kusuri-chumon.name/kent_item/glu
cophage-2.html">http://kusuri-chumon.name/kent_item/glu cophage-2.html
15	サイト 15	グリコメット (塩 酸メトホルミン)	20-500-B5- SG-100	責任者 12	Not Specific	住所 11	B	星	3080	31	<a href="http://ii-kusuri.org/products/detail.php?pr
oduct_id=832">http://ii-kusuri.org/products/detail.php?pr oduct_id=832
16	サイト 16	メトチェック (塩 酸メトホルミン)	21-500-C2- HK-1000	責任者 10	PSM Health Care	住所 12	C	香港	5900	6	<a href="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%E
3%83%B3%EF%BC%89500mg.html">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%E 3%83%B3%EF%BC%89500mg.html
		グリシフェージ (メトホルミン)	22-500-A1 -HK-60		Not Specific		A	香港	2850	48	<a href="https://www.bi-kipedia.net/detail/Metche
k500mg.html">https://www.bi-kipedia.net/detail/Metche k500mg.html
17	サイト 17	Glucophage	23-500-A1 2-MY-280	責任者 13	Merck Sante S.A.S	住所 13	A	馬	5780	21	<a href="https://bb-drugs.biz/medicine/di-glucopha
ge.html">https://bb-drugs.biz/medicine/di-glucopha ge.html
		メトフォルミン (Glucophage のジェネ リック版)	24-500-A1 0-MY-250		Medochemie		A	馬	3450	14	<a href="https://bb-drugs.biz/medicine/di-metformi
n.html">https://bb-drugs.biz/medicine/di-metformi n.html

Table 1 (cont.) 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	住所	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
18	サイト 18	グルコファージ GLUCOPHAG E	25-500-A3- TH-60	Not Specific	INTERTHAI PHARMACE UTICAL MANUFACT URING LTD	Not Specific	A	泰	2160	36	http://himalayathai.net/amaryl.htm
19	サイト 19	メルビンジェ ネリック(メト ホルミン)	26-500-B3- SG-100	責任者 14	Apotex Pty Ltd.	住所 14	B	星	2430	24	https://www.igenericstore.jp/product/21981
		メルビンジェ ネリック 500 (メトホルミン)	27-500-B2- SG-56		Actavis		B	星	2160	39	https://www.igenericstore.jp/product/21982
		メトホルミン (グリコランジ エネリック)	28-500-B1- SG-100		Intas Pharmaceutica ls Ltd		B	星	2030	20	https://www.igenericstore.jp/product/22129
20	サイト 20	グリシフェー ジ(メトホルミ ン) 500mg	29-500-A1- HK-60	責任者 10	Not Specific	住所 1	A	香港	900	15	https://www.minnano-kusuriya3.net/Glyciphage500mg.html

Table 1 (cont.) 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	サンプルコート	責任者	メーカー	住所	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
21	サイト 21	Exermet	30-500-A6-TH-100	責任者 15	THE MEDICPHARMA Co., Ltd.	住所 15	A	泰	1750	18	http://kenko-ems.ocnk.net/product/196
22	サイト 22	グルコファージ	31-500-A3-TH-100	Not Specific	OLIC Limited	住所 16	A	泰	5000	50	http://www.ntp-k.org/medicine/lifestyle/glucophage.html
23	サイト 23	メトホルミン Okamet 500mg 200 錠	32-500-A7-SG-50	責任者 16	東和薬品株式会社	住所 17	A	星	1910	38	https://www.triple-farm.com/sg/item/detail?item_prefix=TF&item_code=701876&item_branch=001
24	サイト 24	グリコメット (塩酸メトホルミン)	33-500-C3-US-100	Not Specific	SOLCO	Not Specific	C	米	4700	47	http://kusuriusa.com/store/html/products/detail.php?product_id=230

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

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

Table 2. 個人輸入したメトホルミン徐放錠のサイト情報

No.	サイト名	製品名	サンプルコード	責任者	メーカー	包装	住所	発送国	値段 (円)	1錠あたりの 価格 (円)	発注サイト URL アドレス
1	サイト 7	メトホルミン ER 500 mg 100 錠	34-SR-500- C4-US-100	責任者 6	Not Specific	C	住所 6	米	639 3	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/ Glucophage XR	35-SR-500- A8-IN-60	責任者 13	Merck Sante	A	住所 13	印	181 8	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	Not Specific	Glenmark, Wallace, Pinnacle, Lupin, Protec	A	Not Specific	印	370 0	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	Not Specific	Glenmark, Wallace, Pinnacle, Lupin, Protec	B		馬	390 0	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 (cont.) 個人輸入したメトホルミン徐放錠のサイト情報

No.	サイト名	製品名	サンプルコード	責任者	メーカー	包装	住所	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 (METFORMIN ER) 750 mg	38-SR-750-C5-US-100	Not Specific	SOLCO	C	Not Specific	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 (METFORMIN ER) 500 mg	39-SR-500-C6-US-100								SOLCO
5	サイト 15	メトスモール (塩酸メトホルミン SR) 500 mg	40-SR-500-B4-SG-100	責任者 12	Not Specific	B	住所 11	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 国内で販売されているメトホルミン塩酸塩錠 500mg (n=9)

No.	商品名	製造販売元
1	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」	トーアエイヨ株式会社
2	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「日医工」	日医工株式会社
3	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「ニプロ」	ニプロ株式会社
4	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TCK」	辰巳化学株式会社
5	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「DSEP」	第一三共エスファ株式会社
6	メトホルミン塩酸塩錠メトグルコ錠 500mg	大日本住友製薬株式会社
7	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「トーワ」	東和薬品株式会社
8	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「JG」	日本ジェネリック株式会社
9	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「三和」	三和化学研究所

Table 4. 個人輸入した製品情報

No	サイト名称	商品名	サンプルコード	メーカー	規格 (mg)	包装	製造国	発送国	1錠あたりの価格 (円)	真正性
1	サイト1	GLYCI PHAGE	01-500-A1-SG-60	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	500	プリスター	インド	シンガポール	15.5	不明
2	サイト2	ZOMET	02-500-B1-SG-100	Intas Pharmaceuticals Ltd	500	ボックス	インド	シンガポール	19.8	
3	サイト3	GLYCOMET	03-500-A2-SG-100	USV Private Limited	500	プリスター	記載なし	シンガポール	12.44	
4	サイト4	GLUCOPHAGE	4-500-A3-TH-100	Merck Serono	500	プリスター	記載なし	タイ	48	
5		Metformin	5-500-B2-SG-56	Relonchem Limited	500	ボックス	イギリス	シンガポール	76.8	
6		AP0-Metformin 500	6-500-B3-SG-100	Apotex Pty Ltd	500	ボックス	記載なし	シンガポール	52	
7	サイト5	AP0-Metformin 500	7-500-B3-SG-100	Apotex Pty Ltd	500	ボックス	イギリス	シンガポール	27	真正品
8	サイト6	AP0-Metformin 500	8-500-B3-SG-100	Apotex Pty Ltd	500	ボックス	記載なし	シンガポール	23	
9	サイト7	Metformin	9-500-C1-US-100	Sun Pharmaceuticals Ltd	500	ボトル	インド	アメリカ	50	不明
10	サイト8	Metformin	10-500-B2-SG-56	Relonchem Limited	500	ボックス	イギリス	シンガポール	56	
11	サイト9	Metformin - GPO	11-500-A4-TH-100	GPO	500	プリスター	タイ	タイ	27	
12		Siamformet	12-500-B4-TH-100	Siam Pharmaceutical Co.,Ltd	500	ボックス	タイ	タイ	25	
13	サイト10	Metformin	13-500-B2-SG-112	Relonchem Limited	500	ボックス	イギリス	シンガポール	39	
14		AP0-Metformin 500	14-500-B3-SG-100	Apotex Pty Ltd	500	ボックス	イギリス	シンガポール	25	
15		ZOMET	15-500-B1-SG-100	Intas Pharmaceuticals Ltd	500	ボックス	インド	シンガポール	22	
16	サイト11	ZOMET	16-500-B1-SG-100	Intas Pharmaceuticals Ltd	500	ボックス	インド	シンガポール	80	不明
17	サイト12	GLYCI PHAGE	17-500-A1-SH-60	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	500	プリスター	インド	シンガポール/香港	15	
18	サイト13	Glucophage	18-500-A5-TW-200	Merck Sante S.A.S	500	プリスター	フランス	台湾	54	
19	サイト14	Okamet-500	19-500-A1-IN-200	CIPLA LTD	500	プリスター	インド	インド	21	真正品
20	サイト15	GLYCOMET	20-500-B5-SG-100	USV Private Limited	500	ボックス	インド	シンガポール	31	
21	サイト16	METCHEK	21-500-C2-HK-1000	記載なし	500	ボトル	記載なし	香港	6	
22		GLYCI PHAGE	22-500-A1-HK-60	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	500	プリスター	インド	香港	48	
23		Glucophage	23-500-A12-MY-280	Merck Sante S.A.S	500	プリスター	記載なし	マレーシア	21	
24	サイト17	Metformin HCl BP 500	24-500-A10-MY-250	MEDOCHEMIE LTD	500	プリスター	記載なし	タイ	14	不明
25	サイト18	GLUCOPHAGE	25-500-A3-TH-60	Merck Serono	500	プリスター	記載なし	タイ	36	
26	サイト19	AP0-Metformin 500	26-500-B3-SG-100	Apotex Pty Ltd	500	ボックス	記載なし	シンガポール	24	
27		Metformin	27-500-B2-SG-56	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	500	ボックス	イギリス	シンガポール	39	
28		ZOMET	28-500-B1-SG-100	Intas Pharmaceuticals Ltd	500	ボックス	インド	シンガポール	20	
29	サイト20	GLYCI PHAGE	29-500-A1-HK-60	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	500	プリスター	インド	香港	15	不明
30	サイト21	Metformin	30-500-A6-TH-100	Medic Pharma	500	プリスター	記載なし	タイ	18	
31	サイト22	Glucophage	31-500-A3-TH-100	Merck Serono	500	プリスター	記載なし	タイ	50	
32	サイト23	メトホルミン塩酸塩錠500mg	32-500-A7-SG-50	東和薬品株式会社	500	プリスター	日本	シンガポール	38	真正品
33	サイト24	Metformin Hydrochloride Tablets USP	33-500-C3-US-100	Heritage Pharmaceuticals Inc	500	ボトル	インド	アメリカ	47	
34	サイト7	ormin Hydrochloride Extended-Release Tablets,	34-SR-500-C4-US-100	Apotex Inc	500(SR)	ボトル	カナダ	アメリカ	64	
35	サイト3	GLYCI PHAGE	35-SR-500-A8-IN-60	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	500(SR)	プリスター	インド	インド	30	
36		ormin Hydrochloride Extended-Release Tablets,	36-SR-1000-A9-IN-60	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	1000(ER)	プリスター	インド	インド	62	
37	サイト17	Glucophage	37-SR-500-B6-MY-60	Merck Serono	500(SR)	ボックス	フランス	マレーシア	65	不明
38	サイト24	ormin Hydrochloride Extended-Release Table, U	38-SR-750-C5- US-100	WATSON PHARMA PRIVATE LIMITED	750(ER)	ボトル	インド	アメリカ	54	
39		Metformin Hydrochloride Extended-Release Table, USP	39-SR-500-C6-US-100	Sun Pharmaceuticals Ltd	500(ER)	ボトル	インド	インド	50	
40	サイト15	Metsmall	40-SR-500-B4-SG-100	Dr.REDDY'S LABORATORIES LTD.	500(SR)	ボックス	インド	シンガポール	32	

Table5. 購入できなかったサイト

No.	サイト名	製品名	責任者	メーカー	値段(円)	1錠あたりの価格(円)	発注サイト URL アドレス	購入することができない理由
1	サイト 1	Metformin (Metformin Hydrochloride)	責任者 1	Apotex Pharmaceutical	6900	6.9	https://www.kusuriya3.com/%E3%83%A1%E3%83%88%E3%83%9B%E3%83%AB%E3%83%9F%E3%83%B3-	在庫切れとなっている
2		アロー・メトホルミン 500 mg Arrow-Metformin (Metformin)		Arrow Pharmaceuticals Ltd.	2680	53.6	https://www.kusuriya3.com/arrow-metformin-metformin-500mg.html	
3		アポ・メトホルミン (塩酸メトホルミン) Apo-Metformin (Metformin Hydrochloride)		3M Pharmaceuticals	2980	5.96	https://www.kusuriya3.com/%E3%82%A2%E3%83%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 5(cont.) 購入できなかったサイト								
No.	サイト名	製品名	責任者	メーカー	値段(円)	1錠あたりの 価格(円)	発注サイト URL アドレス	購入することができない理由
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.bi-kipedia.net/detail/Metformin500mg.html	入荷未定商品となっている
11	サイト 27	METFORTIC (メトホルミン錠)	不明	不明	3,150	31.5	http://okusuri365.online/okusuri_item/METFORTIC500100.html	インド側が取扱いを終了した
12	サイト 28	グルコファージ (Glucophage) 500 mg	責任者 17	Merck (OLIC)	5280	88	http://okusuri-mart.com/ka/glucophage-500mg-1-10.html	クレジットカードで支払います(時間に間に合わないから)
13	サイト 29	グルコファージ (Glucophage, Glucophage XR)	不明	不明	1600	16	https://www.japankusuri.com/jpn/%E3%83%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	サイトを見つけられません

Table 5(cont.) 購入できなかったサイト

No.	サイト名	製品名	責任者	メーカー	値段(円)	1錠あたりの 価格(円)	発注サイト URL アドレス	購入することができない理由
14	サイト 30	グリコメット 500 mg 100 錠	責任者 18	ユーエスバイ (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 Pharmaceuticals Ltd	9900	99	http://www.airstrong.org/item/diet/zomet.html	入荷未定商品となっております
17	サイト 33	グルコファージ Glucophage metformin RS 500 mg 30 錠	不明	Glenmark, Wallace, Pinnacle, Lupin, Protec	1818	30.3	http://www.japanrx.com/jpn/%E3%83%A1%E3%83%88%E3%83%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 6. 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)
タイ語	1 (2)
英語	9 (23)
説明書なし	28 (71)

Table.7 Result of authenticity

Country	MANUFACTURER'S NAME	Replied	Number of samples	Number of Brand	Reply on samples (N=60)		authentic		
					yes	no	yes	no	uk
Canada	1 Apotex Inc.		1	1					
Japan	1 東和薬品株式会社	✓	1	1	1	0	1	0	0
France	1 Merck Sante s.a.s.		2	1					
England	1 Apotex Pty Ltd	✓	5	1	5	0	5	0	0
India	1 PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD		6	2					
	2 Intas Pharmaceuticals Ltd		4	1					
	3 Sun Pharmaceutical Industries Ltd.		2	2					
	4 CIPLA LTD	✓	1	1	1	0	1	0	0
	5 USV Private Limited		2	1					
	6 Heritage Pharmaceuticals Inc		1	1					
	7 WATSON PHARMA PRIVATE LIMITED		1	1					
Thailand	8 Dr.REDDY'S LABORATORIES LTD.		1	1					
	1 Siam Pharmaceutical Co.,Ltd		1	1					
Not described	2 GPO		1	1					
	1 Medic Pharma		1	1					
	2 MEDOCHEMIE LTD.		1	1					
	3 Relonchem Limited		4	1					
	4 Merck Serono		4	2					
5 Not described		1	1						
Total	N=18 (Manufacturer)	3	40	22	7	0	7	0	0

uk: unknown

blank: no reply to date

Table.8 Result of quantity test and content uniformity test (1st stage) • Metformin Hydrochloride Tablet, 95.0≧mean ≧105.0 • Metformin Hydrochloride Extend-Released Tablet, 90.0≧mean ≧110.0

ID	Sample Code	Trade name of the product	Name of Manufacturer	Manufacturing Country	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	Mean %	% of	% of	AV	Judge	Kanazawa Univ. Quantity test	Judge
					Quantit y Tablet 1	Quantit y Tablet 2	Quantit y Tablet 3	Quantit y Tablet 4	Quantit y Tablet 5	Quantit y Tablet 6	Quantit y Tablet 7	Quantit y Tablet 8	Quantit y Tablet 9	Quantit y Tablet 10	of Quantit y	Quantit y SD	Quantit y %CV					
1	01-500-A1-SG-60	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LI	India	94.15	94.93	93.57	96.45	101.53	93.56	85.63	94.90	91.32	94.78	95.28	2.84	2.98	9.53	pass	95.28	pass	
2	02-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	India	93.72	94.70	91.59	92.89	94.84	95.60	90.81	97.98	93.26	93.59	93.88	2.05	2.19	9.55	pass	93.88	pass	
3	03-500-A2-SG-100	GLYCOMET	USV Private Limited	not listed	101.96	103.06	100.34	99.70	97.32	100.98	103.56	97.98	102.57	104.91	101.24	2.44	2.41	5.86	pass	101.24	pass	
4	4-500-A3-TH-100	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	100.99	94.88	92.95	101.59	101.69	101.12	98.93	99.83	95.40	103.40	99.08	3.48	3.51	8.35	pass	99.08	pass	
5	5-500-B2-SG-56	Metformin	Intas Pharmaceuticals Ltd	England	96.18	94.86	96.50	99.15	97.45	95.11	97.23	100.82	98.47	97.57	97.32	1.84	1.89	5.60	pass	97.32	pass	
6	6-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apatex Pty Ltd	not listed	96.65	95.89	93.98	93.94	95.14	95.39	94.75	96.84	94.91	97.93	95.54	1.29	1.35	6.05	pass	95.54	pass	
7	7-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apatex Pty Ltd	England	97.94	94.53	93.97	95.08	97.87	97.45	96.00	97.36	93.68	101.20	96.50	2.32	2.40	7.56	pass	96.50	pass	
8	8-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apatex Pty Ltd	not listed	97.59	96.55	95.23	92.47	97.37	94.84	119.92	95.51	90.08	93.36	97.29	8.28	8.51	21.08	fail	97.29	pass	
9	9-500-C1-US-100	Metformin	Sun Pharmaceutical Industries Ltd.	India	93.97	100.88	97.85	99.00	99.64	98.45	98.31	97.00	96.83	85.00	96.89	4.51	4.86	12.82	pass	96.89	pass	
10	10-500-B2-SG-56	Metformin	Relochem Limited	England	96.95	96.74	98.72	96.93	96.73	98.28	96.19	98.95	97.71	96.12	97.33	1.02	1.05	3.62	pass	97.33	pass	
11	11-500-A4-TH-100	Metformin- GPD	not listed	Thailand	101.99	98.75	103.52	102.64	101.19	103.17	102.85	100.20	101.85	100.71	101.69	1.49	1.47	3.58	pass	101.69	pass	
12	12-500-B4-TH-100	Siamformet	Siam Pharmaceutical Co.,Ltd	Thailand	97.15	97.21	95.28	94.15	97.34	94.98	96.61	95.50	96.28	97.53	96.20	1.16	1.21	2.77	pass	96.20	pass	
13	13-500-B2-SG-112	Metformin	Relochem Limited	England	93.85	94.99	94.57	102.01	95.26	95.50	94.06	91.71	97.99	97.57	95.75	2.84	2.96	9.56	pass	95.75	pass	
14	14-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apatex Pty Ltd	England	97.39	92.23	94.99	94.88	95.88	98.38	96.82	94.22	94.09	95.15	95.88	2.06	2.16	7.87	pass	95.88	pass	
15	15-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	India	95.36	92.45	93.14	93.53	92.29	93.46	92.97	94.92	92.84	94.08	93.51	1.00	1.07	7.40	pass	93.51	pass	
16	16-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	India	102.23	104.24	104.14	101.65	105.74	103.67	104.79	104.00	103.78	103.24	103.65	1.39	1.34	5.86	pass	103.65	pass	
17	17-500-A1-SH-60	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LI	India	93.10	95.51	107.30	100.61	99.24	102.31	98.83	97.78	99.08	99.73	99.45	3.71	3.73	8.59	pass	99.45	pass	
18	18-500-A5-TW-200	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	96.32	98.34	95.94	97.61	98.65	98.21	98.05	96.09	96.25	95.53	97.10	1.18	1.22	4.23	pass	97.10	pass	
19	19-500-A11-IN-200	Okamet-500	CIPLA LTD	India	99.24	95.12	94.86	97.30	95.41	99.10	95.44	93.91	95.58	98.38	96.43	1.91	1.98	6.65	pass	96.43	pass	
20	20-500-B5-SG-100	GLYCOMET	USV Private Limited	India	99.15	99.92	99.16	96.53	100.99	99.72	99.56	99.79	99.84	98.61	99.53	0.72	0.72	1.72	pass	99.53	pass	
21	21-500-C2-HK-1000	METOCHEK	not listed	not listed	94.89	74.37	95.46	82.20	85.32	96.36	74.15	86.08	91.63	93.37	88.38	8.71	9.85	31.01	fail	88.38	fail	
22	22-500-A1-HK-60	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LI	India	99.12	100.66	106.01	101.79	101.93	105.54	102.32	97.81	103.40	97.93	101.65	2.86	2.82	7.02	pass	101.65	pass	
23	23-500-A12-MY-280	Glucophage	Merck Sante S.A.S	not listed	96.81	93.01	95.15	96.08	97.83	97.95	96.58	97.02	95.78	97.05	96.33	1.45	1.51	5.65	pass	96.33	pass	
24	24-500-A10-MY-250	Metformin HCl BP 300	MEDOCHEME LTD.	not listed	96.46	99.52	99.28	99.24	98.17	97.16	98.23	97.99	98.20	98.79	98.50	0.72	0.73	1.72	pass	98.50	pass	
25	25-500-A3-TH-60	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	98.88	95.92	96.89	91.69	92.74	100.55	90.25	96.89	97.46	101.86	96.25	3.75	3.90	11.28	pass	96.25	pass	
26	26-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apatex Pty Ltd	not listed	94.30	96.66	97.14	95.31	95.07	96.44	98.90	96.14	96.65	95.92	96.45	1.44	1.30	5.51	pass	96.45	pass	
27	27-500-B2-SG-56	Metformin	Relochem Limited	England	98.53	88.18	90.77	96.70	96.28	97.53	101.64	96.40	94.95	101.38	96.24	4.21	4.37	12.38	pass	96.24	pass	
28	28-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	India	95.33	94.45	95.83	95.91	97.20	92.47	93.65	96.81	96.14	97.89	95.87	1.84	1.92	7.06	pass	95.87	pass	
29	29-500-A1-HK-60	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LI	India	110.52	107.35	103.34	107.37	103.26	110.57	106.86	103.64	103.32	110.09	107.04	2.75	2.57	12.14	pass	107.04	fail	
30	30-500-A6-TH-100	Metformin	Medo Pharma	not listed	97.44	100.20	100.14	100.59	96.78	98.28	101.61	100.60	98.67	96.73	99.10	1.75	1.77	4.21	pass	99.10	pass	
31	31-500-A3-TH-100	Glucophage	not listed	not listed	98.67	98.56	99.27	94.71	100.22	100.90	98.87	99.07	98.07	101.78	99.01	1.90	1.92	4.56	pass	99.01	pass	
32	32-500-A7-SG-90	メトホルミン塩酸塩錠900mg	東和薬品株式会社	Japan	98.23	97.39	98.82	98.41	98.87	98.05	97.14	97.05	95.41	99.01	97.84	1.11	1.14	3.34	pass	97.84	pass	
33	33-500-C3-US-100	Metformin Hydrochloride Tablets USP	Heritage Pharmaceuticals Inc	India	94.50	96.36	94.98	94.48	95.95	94.78	96.90	96.54	97.08	97.58	96.12	1.42	1.47	5.78	pass	96.12	pass	
MTF-Extended - Release																						
34	34-SR-500-C4-US-100	Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets, U	Apatex Inc.	Canada	98.35	100.71	90.66	101.96	90.04	101.86	98.14	96.97	96.37	90.08	96.51	4.71	4.88	13.29	pass	96.51	pass	
35	35-SR-500-A6-IN-60	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LI	India	105.02	103.42	122.22	100.42	107.18	112.65	104.82	103.97	104.38	102.25	106.63	6.37	5.98	20.43	fail	106.63	pass	
36	36-SR-1000-A9-IN-60	Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets, U	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LI	India	111.03	118.19	102.71	140.50	150.85	106.78	109.30	113.03	98.55	114.19	116.71	16.32	14.15	54.83	fail	116.71	fail	
37	37-SR-500-B8-MY-60	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	110.20	109.64	113.78	103.02	113.31	107.43	109.99	106.74	110.47	106.12	109.07	3.01	2.76	14.79	pass	109.07	pass	
38	38-SR-750-C5-US-100	Metformin Hydrochloride Extended-Release Table, US	WATSON PHARMA PRIVATE LIMITED	India	100.40	85.01	90.55	102.64	121.19	101.63	102.59	104.89	115.46	98.10	102.26	10.52	10.29	26.00	fail	102.26	pass	
39	39-SR-500-C6-US-100	Metformin Hydrochloride Extended-Release Table, U	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	India	108.28	104.18	103.72	105.91	99.37	104.86	101.38	108.31	104.79	102.56	104.34	2.81	2.70	8.59	pass	104.34	pass	
40	40-SR-500-B4-SG-100	Metformin	Dr.REDDY'S LABORATORIES LTD.	India	103.47	102.94	83.51	102.26	100.55	99.67	75.39	93.32	83.98	81.06	92.62	10.64	11.49	31.42	fail	92.62	pass	

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail

Table.9 Result of dissolution test (1st stage) Tolerance: Q=70% (USP); 500mg ER/SR: 1hr=20-40%, 3hr=45-65%, 10hr=NLT85%; 750/1000mg ER/SR: 1hr=20-40%, 2hr=35-55%, 6hr=65-85%, 10hr=NLT85%

No.	Sample Code	Name of product	Name of Manufacturer	Manufacturing Country	% 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	% of Quantity CV	Judg
4	4-300-A3-TH-100	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	102.51	99.81	102.88	99.89	102.40	104.71	102.03	1.89	1.85	pass
5	5-300-B2-SG-98	Metformin	Drtas Pharmaceuticals Ltd	England	95.18	95.53	97.83	91.17	102.27	96.63	96.44	3.64	3.77	pass
6	6-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd.	not listed	94.35	95.97	96.83	98.51	96.47	97.25	96.56	1.38	1.43	pass
7	7-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd.	England	95.78	96.98	94.31	97.20	96.99	95.39	96.11	1.15	1.19	pass
8	8-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd.	not listed	97.57	93.31	94.70	99.23	93.12	95.31	95.54	2.42	2.54	pass
9	9-300-C1-US-100	Metformin	Sun Pharmaceutical Industries Ltd.	India	106.47	105.98	100.75	104.87	103.30	103.64	104.17	2.09	2.00	pass
10	10-300-B2-SG-98	Metformin	Raiocem Limited	England	94.53	93.96	94.93	99.63	91.45	95.76	95.04	2.68	2.82	pass
11	11-300-A4-TH-100	Metformin-GPO	not listed	Thailand	101.68	101.14	101.55	106.24	99.37	103.92	102.15	2.10	2.05	pass
12	12-300-B4-TH-100	Siamformat	Siam Pharmaceutical Co.,Ltd	not listed	103.15	103.22	94.74	96.30	100.98	101.74	100.02	3.62	3.62	pass
13	13-300-B2-SG-112	Metformin	Raiocem Limited	England	97.68	99.72	97.68	100.85	101.33	101.83	99.85	1.82	1.82	pass
14	14-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd.	England	99.55	91.69	95.32	96.62	93.87	95.39	95.26	2.64	2.77	pass
15	15-300-B1-SG-100	ZOMET	Drtas Pharmaceuticals Ltd	India	99.33	98.27	96.24	96.20	99.78	100.62	98.41	1.85	1.86	pass
16	16-300-B1-SG-100	ZOMET	Drtas Pharmaceuticals Ltd	India	97.34	104.88	98.13	99.02	100.93	96.54	99.47	3.05	3.07	pass
17	17-300-A1-SH-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	104.19	101.48	102.54	96.40	97.66	100.90	100.36	3.25	3.24	pass
18	18-300-A5-TW-200	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	98.02	99.05	98.45	103.95	123.99	116.98	106.73	11.09	10.39	pass
19	19-300-A11-BU-200	Okamet-500	OPLA LTD	India	99.24	96.10	97.07	100.96	100.66	97.86	98.65	1.97	1.99	pass
20	20-300-B3-SG-100	GLYCOMET	USV Private Limited	not listed	101.16	99.41	99.80	100.17	100.02	98.47	99.84	0.89	0.89	pass
21	21-300-C2-HK-1000	METCHEK	not listed	not listed	100.40	104.40	101.44	100.15	103.02	103.12	102.23	1.82	1.78	pass
22	22-300-A1-HK-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	101.96	102.91	102.68	102.65	104.93	107.80	103.82	2.19	2.11	pass
23	23-300-A12-MY-280	Glucophage	Merck Sante S.A.S	not listed	102.59	105.31	112.86	98.52	107.12	106.54	105.49	4.80	4.55	pass
24	24-300-A10-MY-220	Metformin HCl BP 500	MEDOCHEMIE LTD.	not listed	99.08	97.40	97.33	98.53	99.10	97.42	98.14	0.86	0.87	pass
25	25-300-A3-TH-80	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	102.97	104.39	101.62	102.01	99.39	101.40	101.96	1.67	1.64	pass
26	26-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd.	not listed	98.31	99.25	99.10	93.51	105.59	101.65	99.57	3.98	4.00	pass
27	27-300-B2-SG-98	Metformin	Raiocem Limited	England	104.29	100.84	96.59	96.94	98.05	101.26	99.49	3.20	3.21	pass
28	28-300-B1-SG-100	ZOMET	Drtas Pharmaceuticals Ltd	India	95.83	99.45	104.58	96.30	97.32	100.75	99.04	3.30	3.33	pass
29	29-300-A1-HK-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	102.94	102.78	100.65	100.25	100.97	101.81	101.57	1.12	1.11	pass
30	30-300-A8-TH-100	Metformin	Medic Pharma	not listed	106.86	103.47	105.86	103.50	103.16	105.25	104.68	1.52	1.46	pass
31	31-300-A3-TH-100	Glucophage	not listed	not listed	101.95	103.47	103.75	103.79	105.24	102.43	103.44	1.16	1.12	pass
32	32-300-A7-SG-50	メトホルミン500mg 水和薬品株式会社	not listed	Japan	110.31	100.55	95.14	99.96	99.78	99.54	100.88	5.02	4.97	pass
33	33-300-C3-US-100	Metformin Hydrochloride T Heritage Pharmaceuticals Inc	not listed	India	97.03	99.34	100.18	101.53	101.03	100.67	99.96	1.62	1.62	pass
MTF-Extended-Release														
34	34-SR-300-C4-US-100(1hr)				31.22	31.61	31.18	32.63	32.45	43.28	33.73	4.72	13.99	pass
34	34-SR-300-C4-US-100(3hr)	schloride Extended-Release	Apotax Inc.	Canada	57.42	60.37	58.50	59.95	61.64	61.93	59.97	1.76	2.93	pass
34	34-SR-300-C4-US-100(10hr)				90.87	94.78	93.40	101.19	99.67	93.63	95.59	3.99	4.17	pass
35	35-SR-300-A8-DU-80(1hr)				32.59	32.51	32.82	32.69	32.47	33.43	32.75	0.36	1.09	pass
35	35-SR-300-A8-DU-80(3hr)	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	60.16	60.24	60.93	59.67	59.75	63.78	60.75	1.55	2.55	pass
35	35-SR-300-A8-DU-80(10hr)				93.83	100.63	106.28	94.53	101.09	102.41	99.79	4.79	4.80	pass
36	36-SR-1000-A9-DU-80(1hr)				33.10	34.32	32.93	34.27	35.22	32.99	33.80	0.94	2.78	pass
36	36-SR-1000-A9-DU-80(3hr)	schloride Extended-Release	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	47.56	51.25	50.49	46.83	50.48	48.90	49.25	1.78	3.62	pass
36	36-SR-1000-A9-DU-80(10hr)				88.47	100.00	109.79	88.44	86.96	87.25	93.48	9.39	10.04	fail
36	36-SR-1000-A9-DU-80(1hr)				97.28	94.86	101.32	103.11	94.69	94.67	97.65	3.71	3.80	pass
37	37-SR-300-B8-MY-80(1hr)				29.37	27.85	29.13	28.17	27.97	31.90	29.06	1.52	5.24	pass
37	37-SR-300-B8-MY-80(3hr)	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	55.65	58.23	76.06	54.05	52.92	45.06	57.00	10.34	18.14	pass
37	37-SR-300-B8-MY-80(10hr)				96.98	90.67	96.66	101.01	91.24	82.39	93.16	6.55	7.03	pass
38	38-SR-750-C5-US-100(1hr)				30.12	30.07	29.62	31.32	29.20	32.86	30.50	1.37	4.49	pass
38	38-SR-750-C5-US-100(3hr)				44.62	44.01	44.20	56.76	42.06	45.47	46.19	5.30	11.48	pass
38	38-SR-750-C5-US-100(10hr)	rochloride Extended-Release	WATSON PHARMA PRIVATE LIMITED	India	81.37	91.74	81.43	81.58	82.71	81.51	83.39	4.12	4.94	pass
38	38-SR-750-C5-US-100(10hr)				95.28	97.21	93.62	91.02	96.56	94.24	94.65	2.23	2.36	pass
39	39-SR-300-C8-US-100(1hr)				30.67	36.78	43.28	36.35	37.40	30.59	35.84	4.76	13.27	pass
39	39-SR-300-C8-US-100(3hr)	rochloride Extended-Release	Sun Pharmaceutical Industries Ltd.	India	56.04	69.96	67.19	66.60	66.84	66.84	63.91	5.92	9.26	pass
39	39-SR-300-C8-US-100(10hr)				96.72	100.71	99.29	97.48	102.33	94.78	98.55	2.77	2.81	pass
40	40-SR-300-B4-SG-100(1hr)				38.55	38.38	38.58	37.08	37.49	33.51	37.26	1.94	5.21	pass
40	40-SR-300-B4-SG-100(3hr)	Metzmall	Dr.REDDY'S LABORATORIES LTD.	India	68.62	67.82	67.98	66.70	65.83	59.58	66.09	3.34	5.06	fail
40	40-SR-300-B4-SG-100(10hr)				100.79	98.24	99.88	100.40	95.16	97.35	98.64	2.15	2.18	pass

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail

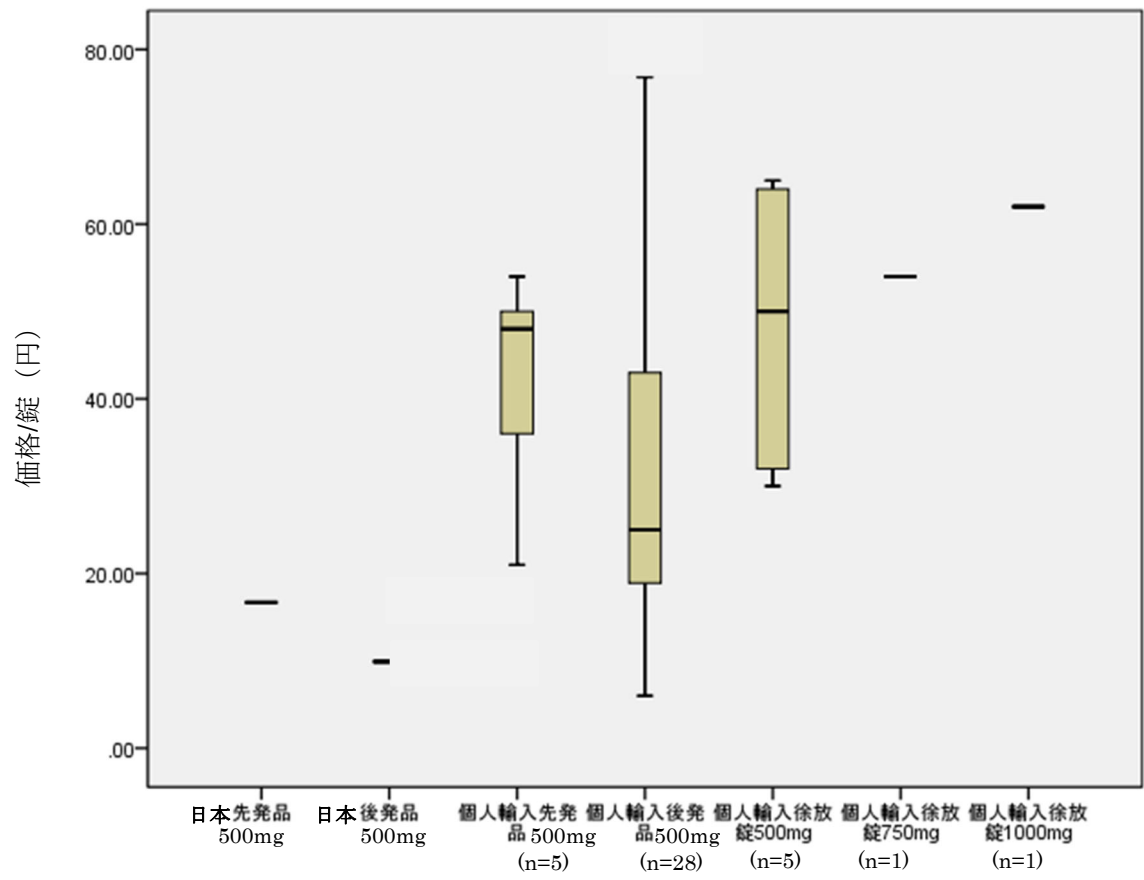


Figure.1 メトホルミン1錠あたりの価格：日本薬価（先発品と後発品）と個人輸入価格の比較



Figure.2-1 PTP シートのみで届いた製品：PTP シートタイプ (32-500-A7-SG-50)

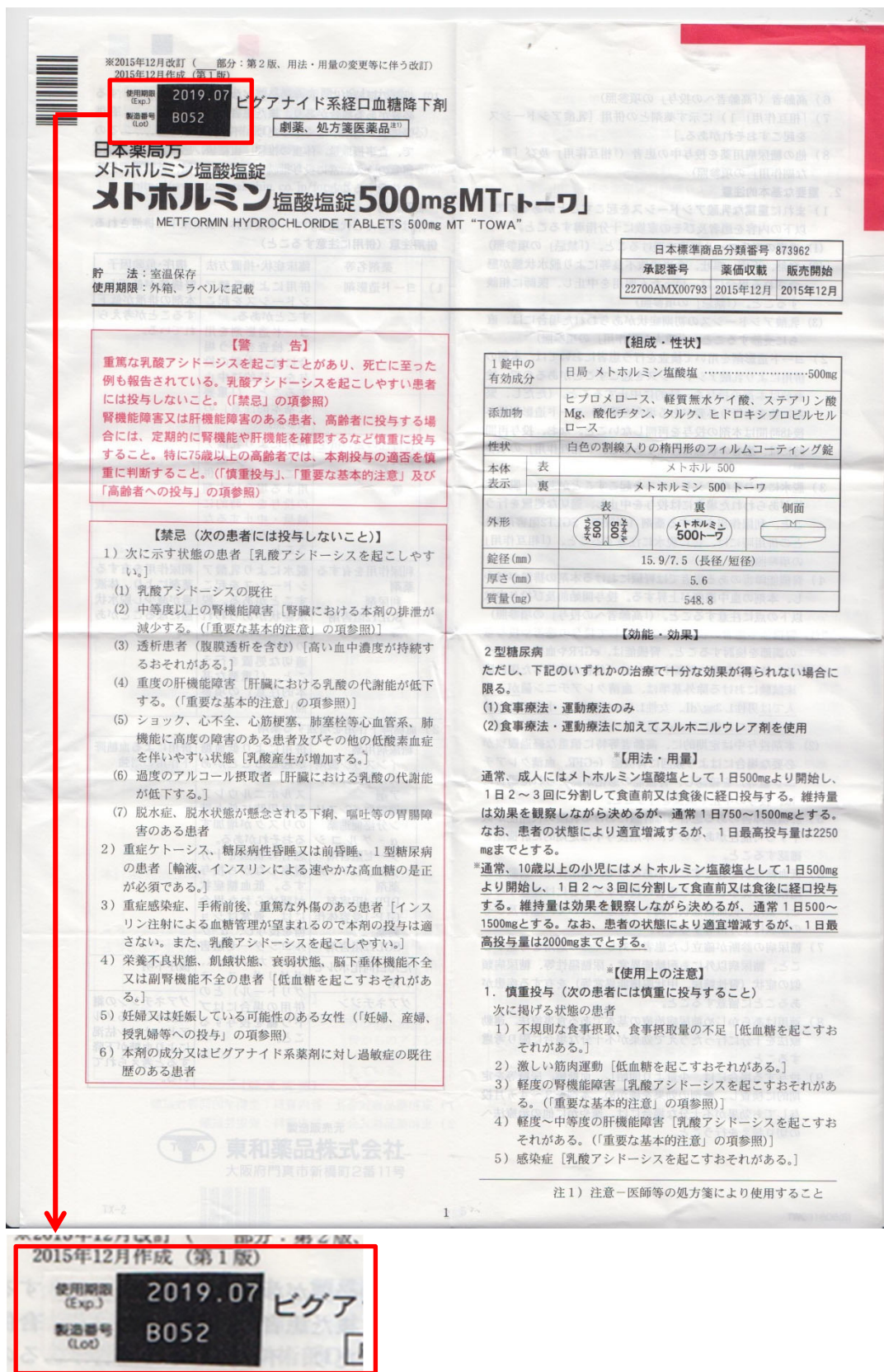


Figure.2-2 PTPシートのみで届いた製品の添付文書:PTPシートタイプ (32-500-A7-SG-50)



Figure.3-1 日本市販品（メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「トローワ」）



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

ビグアナイド系経口血糖降下剤

【医薬、処方箋医薬品^{※1}】

日本薬局方

メトホルミン塩酸塩錠

メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「トワ」

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	日時	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	メトホルミン 500 トワ
外形	表	
	裏	
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、
(1)食事療法・運動療法のみ
(2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

【用法・用量】

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

*通常、10歳以上の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回に分けて食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2000mgまでとする。

【使用上の注意】

- 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.3-2 日本市販品（メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「トワ」）の添付文書

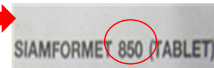
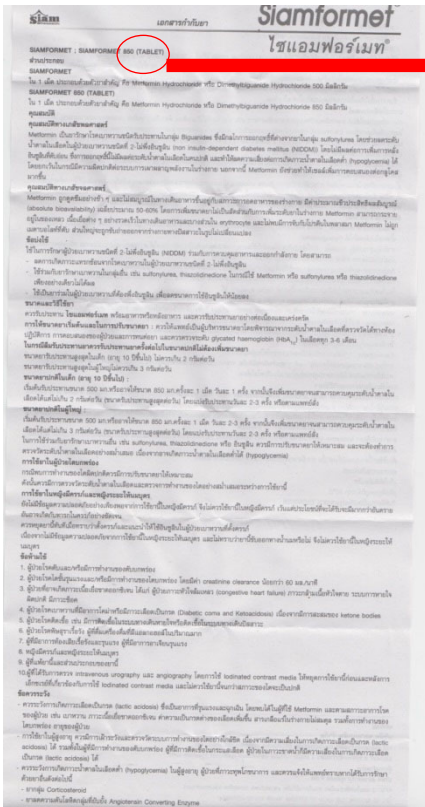
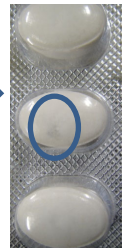


Figure.4 ボックスタイプ (12-500-B4-TH-100)



I). 青の汚れ 40-SR-500-B4-SF-SG-100



II). 欠損 16-500-B1-SG-100



III). 黄色の汚れ 28-500-B1-SG-100



Figure.5 製品観察 (錠剤)

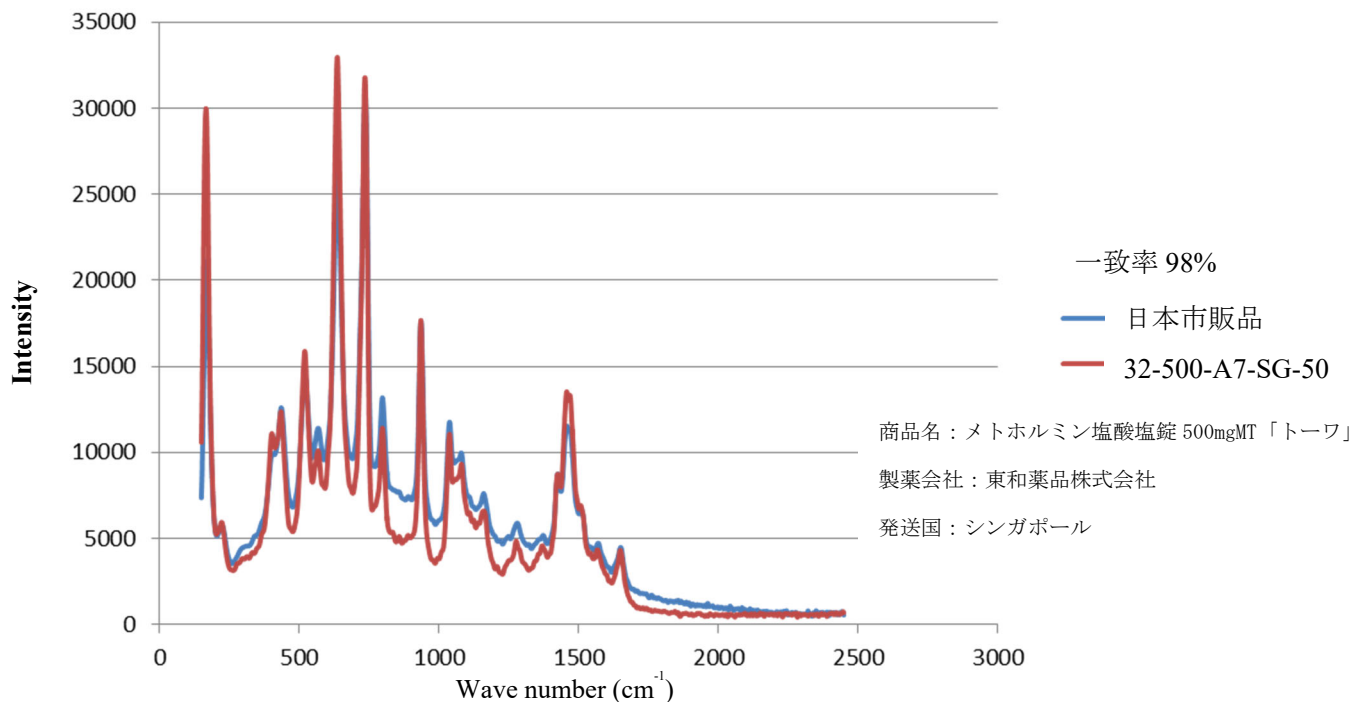


Figure 6. ラマンスペクトル 日本市販品 (東和薬品メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「トーワ」) VS 個人輸入サンプル (東和薬品)

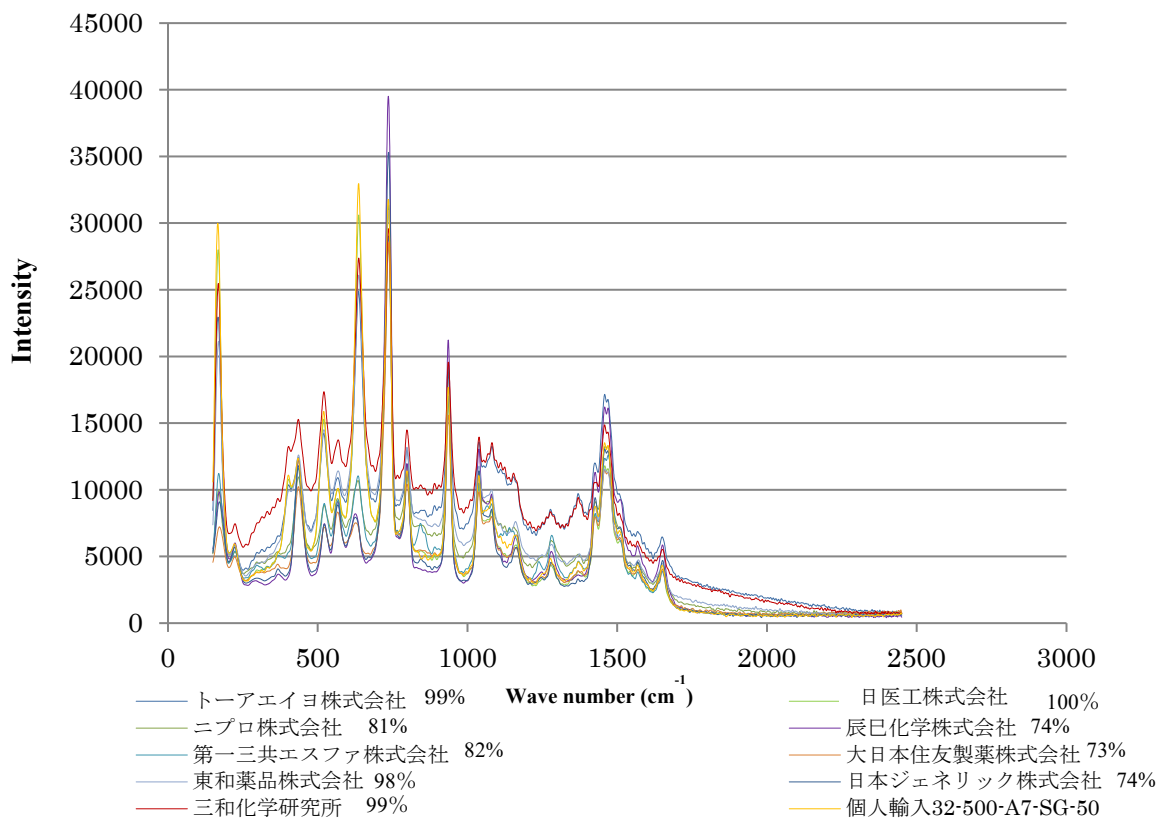


Figure 7. ラマンスペクトル 日本で販売している9社のメトホルミン塩酸塩錠 500mg と 500mg 個人輸入サンプル 32-500-A7-SG-50 (東和薬品) (%: 9社の製品のスペクトルとサンプル (32-500-A7-SG-50) の一致率)

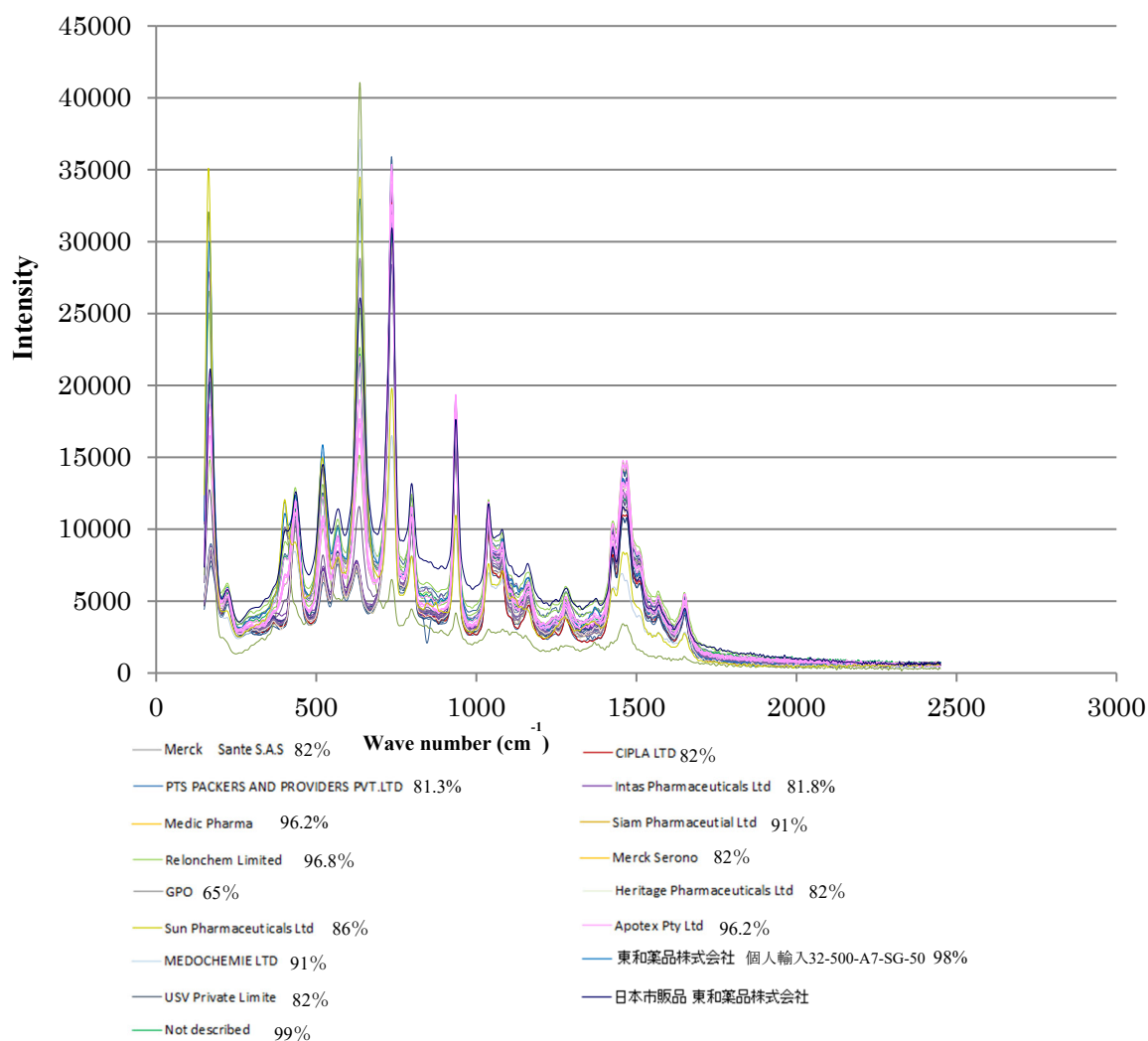


Figure 8. ラマンスペクトル 個人輸入したメトホルミン塩酸塩錠 500mg と 500mg 日本市販品 (東和薬品株式会社) (%: 個人輸入したメトホルミン塩酸塩錠 500mg と 500mg 日本市販品 (東和薬品株式会社) の一致率の平均値)

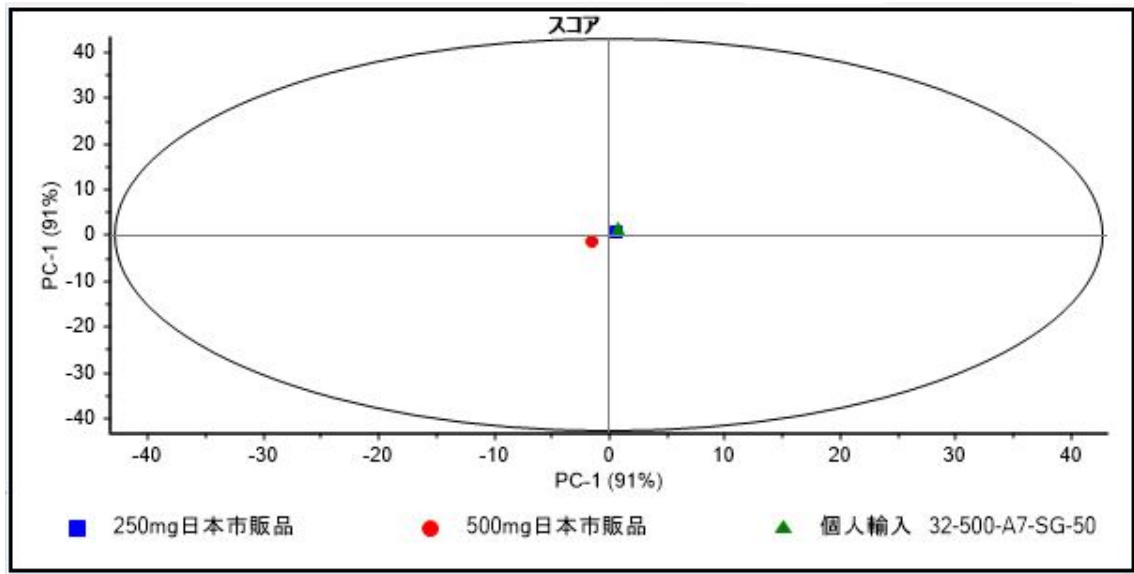


Figure 9. 日本市販品メトホルミン塩酸塩錠 500mg、日本市販品メトホルミン塩酸塩錠 250mg および個人輸入サンプル 32-500-A7-SG-50 のラマンスペクトルの主成分分析結果

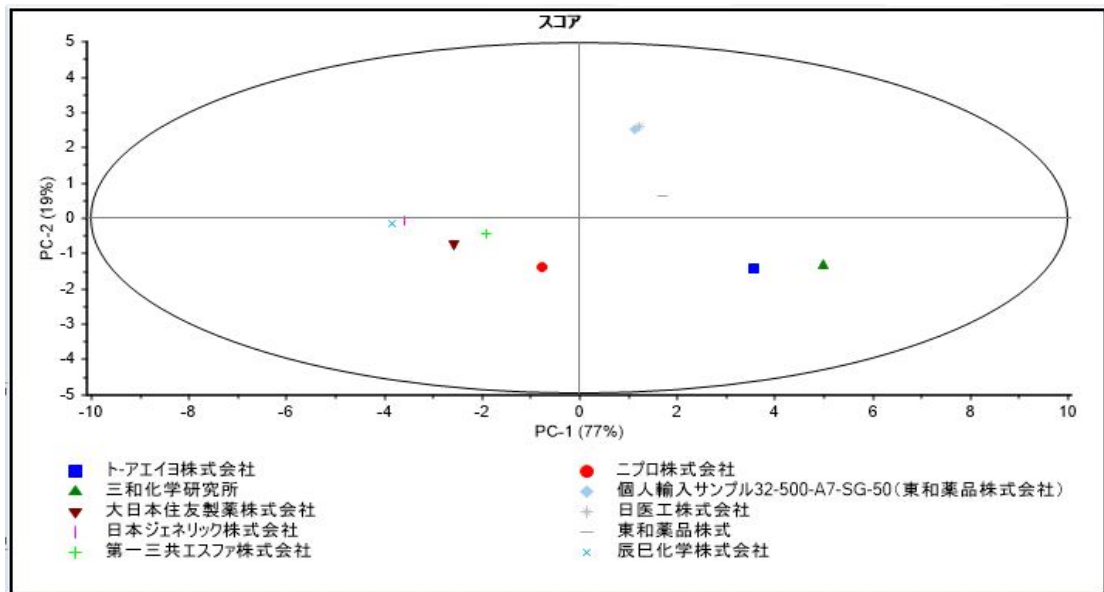


Figure 10. 日本市販品メトホルミン塩酸塩錠 500mg と 500mg 個人輸入サンプル 32-500-A7-SG-50 のラマンスペクトルの主成分分析結果

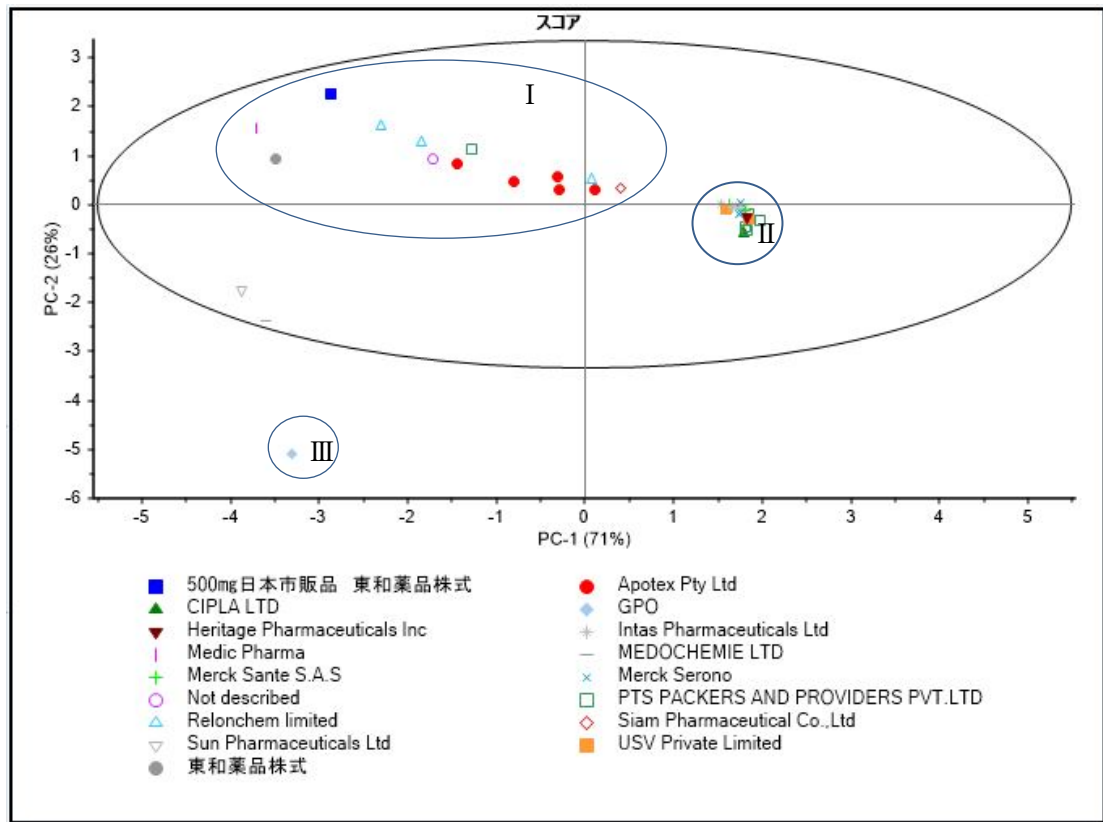


Figure 11. 個人輸入したメトホルミン塩酸塩錠 500mg と 500mg 日本市販品（東和薬品株式会社）のラマンスペクトルの主成分分析結果

グループⅠ. 個人輸入したメトホルミン7製品14サンプルと500mg日本市販品（東和薬品株式会社）のラマンスペクトルの一致率は90%以上

グループⅡ. 個人輸入したメトホルミン9製品16サンプルと500mg日本市販品（東和薬品株式会社）のラマンスペクトルの一致率は90%未満

グループⅢ. 個人輸入したメトホルミン1製品1サンプルと500mg日本市販品（東和薬品株式会社）のラマンスペクトルの一致率は65%

・ 研究成果の刊行・発表に関する一覧表

研究成果の刊行・発表に関する一覧

1. 論文

1) Mohammad Sofiqur Rahman, Naoko Yoshida, Sakura Sugiura, Hirohito Tsuboi, Tep Keila, Heng Bun Kiet, Theingi Zin, Tsuyoshi Tanimoto and Kazuko Kimura, Quality of omeprazole purchased via the Internet and personally imported into Japan: comparison with products sampled in other Asian countries, *Tropical Medicine and International Health*, doi:10.1111/tmi.13028

2. 総説

- 1) 木村和子, 薬学関係者への期待, 公益社団法人日本薬学会, 日本薬学会ウェブサイトコラム「活薬のひと」, 2018年2月2日-4月2日, <http://www.pharm.or.jp/highlight/index.shtml>
- 2) 吉田直子、木村和子、偽造医薬品問題をめぐって、日本病院薬剤師会雑誌、54:145-150、2018

3. 国際学会発表

- 1) Shz Zhu, Naoko Yoshida, Tomoko Sanada, Hirohito Tsuboi, Ryo Matsushita, Kazuko Kimura, Falsified medicine discrimination of levitra tablets on the internet by non-destructive test analysis, 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2017, Seoul, Republic of Korea, 10-14 September 2017
- 2) Tomoko Sanada, Naoko Yoshida, Shz Zhu, Hirohito Tsuboi, Ryo Matsushita, Kazuko Kimura, Discrimination of personally imported falsified Cialis By handy raman scattering analysis and near infrared spectroscopic analysis, 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2017, Seoul, Republic of Korea, 10-14 September 2017

4. 招待講演

- 1) 秋本義雄、石川県庁勤務薬剤師会第66回土曜セミナー、平成30年3月24日、石川県文教会館
- 2) 吉田直子、偽造医薬品の実態と対策について、医薬品包装セミナー、公益社団法人日本包装技術協会、平成30年3月23日、日本薬学会 長井記念ホール
- 3) 秋本義雄、医薬品安全神話の崩壊とGDPの必要性、製剤技術研究コンソーシアム2017年度第4回研究会、平成30年3月16日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス
- 4) 秋本義雄、医薬品安全神話の崩壊と医薬品の適正流通基準、GS1ヘルスケアジャパン協議会合同部会、平成30年2月15日、流通システム開発センター
- 5) 木村和子、完全な医薬品の流通確保に向けて、金沢大薬関西同窓会、平成30年2月10日、阪神ホテル

- 6) 秋本義雄、偽造医薬品の現状と対策、平成 29 年度東京都薬事監視員研修会、平成 30 年 2 月 6 日、東京都健康安全センター
- 7) 木村和子、医薬品定温輸送に迫る国際 GDP ガイドラインの波、トッパンホームズ株式会社、平成 30 年 1 月 19 日
- 8) 秋本義雄、徳島県薬剤師連盟宿泊研修（徳島グランヴィリオホテル）で基調講演及び 教育講演、平成 30 年 1 月 1 月 6~7 日
- 9) 木村和子、Assure quality of essential medicines in the pharmaceutical market in Asia、シンポジウム「UHC 実現に向けた薬剤に関する諸問題」から【医薬品の品質と UHC】 第 32 回国際保健医療学会 平成 29 年 11 月 25 日（土）東京大学
- 10) K. Kimura, Falsified medicines in Japan, 14th DIA Japan Annual Meeting 2017, Nov 12-14, 2017 Tokyo Big Sight
- 11) 木村和子、偽造薬フリーの社会を目指して、21 世紀の医療ビジョンフォーラム、平成 29 年 11 月 8 日（水）東京（シードプランニング）
- 12) 木村和子、グローバルな偽造医薬品問題と対策、日本薬剤師会学術大会 分科会 6、平成 29 年 10 月 8 日（日）東京国際フォーラム
- 13) 木村 和子、医薬品の GDP と偽造品流通防止、大阪医薬品協会講演会、平成 29 年 9 月 22 日（金）大阪
- 14) 木村 和子、偽造医薬品の現状と課題 ~薬剤師の役割~、東京都薬剤師会講演会、平成 29 年 8 月 27 日（日）東京国際フォーラム
- 15) 木村 和子、グローバルな医薬品の品質と供給網保全パイロットプログラム APEC/UTHSC 参加報告、第 5 回医薬品セキュリティフォーラム、平成 29 年 8 月 25 日（金）大阪大学中之島センター
- 16) K. Kimura, Global Medical Product Quality and Supply Chain Security, JICA, 21 July 2017, Tokyo

平成29年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
「国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究」
平成29年度 総括・分担研究報告書

2018年3月31日 発行

代表者 木村 和子

連絡先 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
メデイ-クウォリティ・セキュリティ講座
〒920-1192 石川県金沢市角間町
TEL/FAX 076-234-4402
