

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 (H29-医薬-指定-005)

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 和子

平成31(2019)年 3月

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 -
秋本義雄・木村和子・吉田直子 17
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 32
3. インターネットで購入した痩身薬Zenigalの含有成分同定
前川京子・高橋知里・佐々木瑞紀 52
4. 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究とテラヘルツ波分光分析
の応用
吉田直子・木村和子・Zhu Shu・松下良 57
5. 個人輸入アモキシシリン/クラブラン酸配合剤の保健衛生調査
吉田直子・高島苑子 70

・ 研究成果の刊行・発表に関する一覧表 85

・ 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

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】日本に入る偽造医薬品は、インターネット上の個人輸入代行サイトを通じて専ら海外から送付されると考えられていた。しかし、平成 29 年 1 月に C 型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽造品が卸売販売業者を通じて流通し、薬局から患者の手に渡る事案が発生し、我が国も偽造薬禍を免れていないことが明らかになった。そこで世界の偽造薬対策を継続的に調査するとともに、偽造薬による健康被害の発生や、個人輸入医薬品の保健衛生上の実態解明と真贋判定法の改善・改良を図る。以て、偽造品の迅速な発見、鑑別、遡及調査を可能にし、我が国の偽造薬対策の参考に資することを目的とした。

【方法】(1) 国際的な模造医薬品対策の進展：文献や情報を検索・収集・整理するとともに、「医薬品の品質と公衆衛生」会議に参加した。

(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 2018 年 3 月から 2019 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の論文を抽出した。

(3) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分の同定：インターネットの個人輸入代行サイトを介して以前購入し、表示有効成分であるオルリスタットを含有しない偽造抗肥満薬 Zenigal に含まれる未知成分を質量分析計 (MS) により分析し、同定した。

(4) 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究とテラヘルツ波分光分析の応用：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った。また、テラヘルツ (THz) 波分光分析を行い、品質不良薬や偽造薬の鑑別法として有用性を見た。

(5) 個人輸入アモキシシリン/クラブラン酸配合剤の保健衛生調査：インターネット上の日本語個人輸入代行サイトを介してアモキシシリン/クラブラン酸配合剤 500 mg/125 mg を購入した。日本向け逆輸入販売サイトからは 125 mg/62.5 mg、250 mg/125 mg を購入。個人輸入代行サイト上の記載事項、発送形態および入手製品の外観を観察した。

【結果及び考察】(1) 国際的な模造医薬品対策の進展：米国では医薬品関連事犯のうち 42.6% (20 件) が麻薬以外の偽造関連事犯だった。EU は 2019 年 2 月安全機能委任規制を施行した。インターポールのパンゲア作戦 XI で 3,671 サイトが閉鎖された。WHO は偽造が疑われる医薬品の試験に関する手引きを公表した。欧州評議会医療製品犯罪条約の締約国は 15 か国となった。英国オックスフォードで初の規格外薬・偽造薬 (SF 薬) 会議「医薬品の

品質と公衆衛生」に参加した。

(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は A 型ボツリヌス神経毒素を含む偽造 Neuroxin R により 9 名、及び合成麻薬 U-47700 を含む偽造 Xanax による健康被害 1 名であった。死者は報告されていない。

(3) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分同定：Q3 スキャンにより m/z 152、280 のピークを検出した。m/z 280 のピークは標準品と比較し、本薬には含有表示がない抗肥満作用を有するシブトラミンであることを確認した。1 カプセル中のシブトラミン含有量を定量したところ、平均 635 ng/1 カプセルであった。m/z 152 のピーク同定には至らなかった。

(4) 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究とテラヘルツ波分光分析の応用：真正性調査の結果は、7 サンプル (17.5%) が真正品、33 サンプル (82.5%) には回答が得られなかった。台湾の発送業者は医薬品販売業免許を持っていなかった。USP に準拠した品質試験の結果、6 サンプル (15%) が不適合となった。テラヘルツ波分光分析の結果、全ての個人輸入したメトホルミン錠と正規品の吸収係数、誘電率、誘電損失、屈折率に差が認められなかった。

(5) 個人輸入アモキシシリン/クラバン酸配合剤の保健衛生調査：サイト上で必要な記載事項が不十分あるいは記載内容に問題があるサイトが多く、特定商取引法や薬機法に抵触する可能性がある。また、送付された一部のサンプルでは外箱および添付文書が付いていない、日本語の説明文書が添付されていないなど、製品の情報を十分に得ることができないために医薬品が適切に使用されない恐れがあった。

【結論】米国や欧州、国際機関は偽造医薬品対策を強化しているが、偽造医薬品による健康被害報告は絶えず、余談を許さない。個人輸入サイトや送付製品に帯同する情報の不適切、不十分、あるいは送付製品の規格不適合が認められ、重要な治療薬を自己判断で個人輸入することは厳に慎むべきであることを消費者に徹底することが必要である。LC/MS は、偽造が疑われる医薬品中の未知含有成分を同定・定量する有用な手段であった。

分担研究者

前川 京子 (同志社女子大学薬学部・教授)

秋本 義雄 (金沢大学医薬保健学総合研究科・准教授)

坪井 宏仁 (金沢大学医薬保健研究域薬学系・准教授)

吉田 直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系・助教)

A. 研究目的

平成 29 年 1 月に発生したハーボニー配合錠の偽造品事案は、我が国の偽造医薬品に対する警戒心を一挙に高めた。それ以前は偽造医薬品はインターネットを利用した個人輸入者が輸入代行者を通じて手にするものと考えられていた。実際には高度経済成長期以降も国内で偽造医薬品事件は散発しており、我が国が偽造薬と全く無縁な国という訳ではない。

世界の偽造薬事情は厳しい。米国に本部を置く民間団体 PSI 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、我が国もハーボニーに限らず決して偽造薬などの医薬品犯罪を免れていないことを示している。

インターポールの主導により世界レベルで実施されているパンゲア作戦で、毎年 3,000 以上の不正サイトが閉鎖されている。欧米は法改正により追跡・確認システム(トラック・トレース)の導入を中心とした偽造薬対策の強化を図っている。

我が国もハーボニー配合剤偽造品事案をきっかけに偽造医薬品の流通防止に関わる省令改正(2017 年 10 月 1 日)や GDP ガイドライン作成(2018 年 12 月 28 日)により、独自に偽造医薬品流通対策を強化したが、国際流通する偽造医薬品の世界事情が余談を許さない中にあり、警戒を緩めるわけには行かない。

平成 30 年度は、引き続き世界の模造薬対策の進展や模造薬による健康被害の実態を把握するとともに、個人輸入した糖尿病治療薬メトホルミン及び抗菌薬アモキシシリン

ン/クラブラン酸配合剤の保健衛生上の実態をみた。また、偽造薬検出にテラヘルツ波分光分析の応用可能性を検討するとともに、LC/MS を偽造品含有物の同定に応用するなど、機器分析による偽造品検査の強化の可能性を検討した。以上より、偽造品の検出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。なお、この報告書では偽造医薬品、偽造薬、模造医薬品、模造薬の各用語について特段区別せずに用いている。

B & C . 研究方法及び結果

平成 30 年度に取り上げたのは次の 5 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) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分同定(4) 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究とテラヘルツ波分光分析の応用(5) 個人輸入アモキシシリン/クラブラン酸配合剤の保健衛生調査

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 秋本義雄、木村和子
研究協力者 吉田直子

【目的】

米国や欧州連合(EU)、欧州評議会(CoE)、インターポール、世界保健機関(WHO)、医薬品の品質と保健衛生会合(MQPH)における偽造薬対策を紹介し、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．米国の偽造薬対策

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1年間延期されていた処方箋薬の各パッケージに国家医薬品コード（National Drug Code：NDC）と固有の製品識別子を付し、シリアル化するとの指針について2018年11月27日に公表された。

2018年の食品医薬品局（FDA）による刑事捜査等の報道発表101件のうち医薬品関連事犯47件あり、その内、麻薬関連が24件（医療関係者関連が14件、不正流通関連が7件、偽造関連が3件）、麻薬を除く医薬品偽造関連が20件、未承認薬関連が2件、向精神薬及び不正輸入がそれぞれ1件であった。

このように麻薬の濫用が深刻化する中、米国保健福祉省FDAの2020年度予算書で2018年の麻薬取り締まり状況と規制強化について報告された。

2．国際的取締り状況

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11（Operation PANGEA 11）により、約100万個の小包が検査され、859人を逮捕、違法医薬品500トン、1,400万ドル相当を押収、3,671のWebリンク閉鎖の成果をあげた。

3．EUの偽造薬対策

EUで販売される医薬品の安全性と品質を保証することを目的に2011年に採択された偽造薬指令（Falsified Medicines

Directive、FMD）の実施に向けて安全機能委任規制（EU Delegated Regulation on Safety Features）が2019年2月9日に施行され、大部分の処方薬及び一部のOTC薬に固有の識別子と不正開封防止装置を付すこととなった。

欧州議会および理事会は医薬品偽造等の犯罪に対するEU加盟国の最高罰金額と最長刑期の報告書を公開した。医薬品偽造の規定のある罰金限度額はリトアニアの4,300ユーロ（55万円、1ユーロ=128円で換算）～スペインの100万ユーロ（1億2,800万円）であり、刑期限度はギリシャ、フィンランド、スウェーデンの1年～オーストリ、スロベニア、スロバキアの15年であった。また、この報告には有効成分及び賦形剤に対する不正行為に対する最高罰金額及び刑期限度も報告されていた。

4．欧州評議会（Council of Europe, CoE）の動向

参加47か国中29か国が医療品犯罪条約に署名、そのうちポルトガル、スイス、ベナンが批准し、批准国は15か国となった。

5．WHOの動向

偽造薬対策として、偽造の疑いのある医薬品の試験に関する手引き（WHO Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 5）を公表し、技術的指針を提供した。偽造薬の流通防止にはサンプリングと市場監視に関するガイドラインを併せて読む必要があるとしている。

6．MQPHの概要

初の規格外医薬品・偽造医薬品(SF薬)専門の国際会議であった。先進国・開発途

上国の行政、研究、ビジネス・NGO など 50 か国 220 人が参加し、SF 薬についての研究成果や政策・対策を発表・情報交換し、宣言を著した。

【考察】

米国では処方箋薬のパッケージに国家医薬品コードと固有の製品識別子によるシリアル化の指針が 2018 年 11 月 27 日に公表された。この指針公表は 1 年間延期されていたものの、米国 DSCSA の 2023 完全施行に向けて歩を進めている。2018 年の FDA による報道資料において医薬品の偽造関連事犯は全体の約 5 分の 1 を占めていたことから、シリアル化による流通への偽造薬混入阻止が期待される。一方、公表されている報道資料の約 4 分の 1 が麻薬関連事犯であり、偽造薬にも含まれる麻薬の濫用による過剰摂取死が社会問題として深刻であることが伺え、規制と取締りの強化を図っているとしている。する

EU においても 2019 年 2 月 9 日安全機能委任規制により改ざん防止のための識別子が導入され、製造元から病院、薬局など医療施設での医薬品流通の適正化が図られた。我が国においても偽造医薬品の流通防止対策は 2017 年以降強化されたが、米国、EU の取組とその成果に今後も注目する必要がある。また、EU 加盟国の医薬品偽造等に対する刑期限度と罰金限度額が示され、各国で大きく異なることが明らかとなった。それは各国の事情によるものと考えられるが、医薬品の製造、流通、仲介及び輸出入の偽造に対する最長刑期の限度は 1 年から 15 年、罰金額限度を規定している国では 4,300 からユーロ 100 万ユーロであった。

インターポールのパンゲア作戦¹¹の成果

は、致命的ともなり得る製品が疑うことを知らない患者に到達するのを食い止めるのに今年も、グローバルに成功したことを示している。今後も世界で蔓延する偽造薬の流通、特にインターネットを通じて取引される偽造薬の取締りは強力に進めていく必要がある。

WHO は偽造薬品判別の技術的指針として偽造が疑われる医薬品の試験に関する手引きを公表した。偽造薬問題は中低所得諸国が多いことから、低価格で、操作が容易かつ携帯可能な検出器の開発が望まれる。

MQPH は今後も開催され、我が国や世界における偽造薬対策や研究推進に大きく役立つと考える

【結論】

医薬品の偽造は世界の医療分野に広く多方面に蔓延し、その手口も巧妙化しており、社会問題は深刻化している。そのため、世界各国及び国際機関は偽造薬対策を講じており、その成果に注目する必要がある。今後も偽造薬による犯罪の動向及び国際的な偽造薬対策に注目し、我が国の施策の参考に資する。

(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、秋本義雄

研究協力者 木村和子、吉田直子、

Mohammad Sofiqur Rahman

【目的】

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

【方法】

PubMed を用いて、検索式「counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious AND (medicine OR drug)」で、2018年3月1日から2019年2月28日の間にPubMedに掲載された文献を検索した。ヒットした全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造薬による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果】

293の論文がヒットし、英語で書かれており全文入手可能なものは257件であった。通読したところ、61の論文が模造医薬品に関わる内容であり、レビューが33件であった。

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

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

【結論】

今回の調査では模造薬による健康被害に関する論文は2件だった。

(3) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分同定

分担研究者 前川京子

研究協力者 高橋知里、佐々木瑞紀

【目的】

偽造医薬品とは、同一性や起源について故意に偽表示がされた医薬品であり、本邦

でもその流通及び健康被害が報告されている。当研究室では、以前にインターネットの個人輸入代行サイトを介して購入した抗肥満薬 Zenigal を高速液体クロマトグラフ(HPLC)/紫外吸光光度計により分析し、本医薬品が表示有効成分であるオルリスタットを含有しない偽造医薬品であることを明らかにした。一方で、本医薬品には強いUV225 nmに吸収をもつピークが存在し、オルリスタット以外の未知成分が含有されている可能性が示された。今回、本医薬品を質量分析計(MS)により分析し、未知の含有成分を同定することを目的とした。

【方法】

Zenigalの1カプセルの内容物にメタノールを加えて攪拌後、上清を分取した。一部は、さらに陽イオン交換ポリマーにより固相抽出を行った後、HPLC トリプル四重極型MSを用いたQ3 スキャンにより含有成分を探索した。強度の高いピークのプロダクトイオンスキャンを行い、得られたフラグメントイオンのスペクトルパターンを公共データベースを用いて検索した。検索結果のうち、一致度が高い候補化合物の標準品を購入し、含有成分を同定した。また、選択反応モニタリング法による定量系を構築し、1カプセルあたりの含有量を算出した。

【結果】

Q3 スキャンにより m/z 152、280 のピークを検出し、m/z 280 のピークは本薬には含有表示がない抗肥満作用を有するシブトラミンの可能性が示唆された。シブトラミン標準品と比較し、保持時間及びフラグメントイオンのスペクトルパターンの一致を確認した。1カプセル中のシブトラミン含有量を定量したところ、635 ng/1カプセルであ

った。m/z 152 のピーク同定には至らなかった。

【考察】

今回、インターネットで入手可能な抗肥満薬に、表示成分を含有せず、表示成分以外の有効成分を含む偽造医薬品を認めた。LC/MS は、偽造が疑われる医薬品中の未知含有成分を同定・定量する有用な手段であるといえる。

(4) 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究とテラヘルツ波分光分析の応用

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不良品鑑別におけるテラヘルツ波分光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、製品の真正性、製造販売業者や製品および発送業者の合法性調査と、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、テラヘルツ (THz) 波分光分析を行った。対照と

して、日本正規流通品のメトグルコ®500mg 錠を用いた。

【結果】

入手したサンプルについて、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%) は回答を得られなかった。製造国での合法性について、質問票への回答がなし。発送業者の合法性調査について、どの国からも質問票への回答は得られていなかったが、台湾当局のメール返信から、台湾の発送業者は免許を持っていないことが確認された。USP に準拠した品質試験の結果、6 サンプル (15%) が不適合となった。テラヘルツ波分光分析の結果、全ての個人輸入したメトホルミン錠と正規品の吸収係数、誘電率、誘電損失、屈折率に差が認められなかった。

【考察】

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。THz 波分光分析では、個人輸入したメトホルミン錠の品質不良品鑑別が難しいと考えられた。

【結論】本研究では経口糖尿病薬の品質不良品の国内流入の可能性が認められた。消費者が安易に個人輸入を行わないよう、情報提供や注意喚起する必要がある。

(5) 個人輸入アモキシシリン/クラバン酸配合剤の保健衛生調査

分担研究者 吉田直子

研究協力者 高島苑子

【目的】

個人輸入される医薬品の中に品質不良品や偽造品が存在していることが確認されており、また、過去の研究ではカンボジアで流通しているアモキシシリン/クラバン酸配合剤に品質不良品が存在することが指摘された。クラバン酸カリウムは吸湿性が高く、また高温によっても分解するため、流通过程での品質低下が起こりやすいと考えられる。本研究は、インターネット上に流通するアモキシシリン/クラバン酸配合剤を対象として試買調査を実施し、その真正性を明らかにすること、東南アジア流通品との品質差を明らかにすること、偽造品の鑑別方法を探ることを目的とした。

【方法】

インターネット上の日本語個人輸入代行サイトを介してアモキシシリン/クラバン酸配合剤を購入した。購入規格は 500 mg/125 mg、ただし日本市場向け医薬品を逆輸入して販売しているサイトからは 125 mg/62.5 mg、250 mg/125 mg とした。観察試験として、個人輸入代行サイト上の記載事項、発送形態および入手した製品の外観を観察した。

【結果・考察】

14 の個人輸入代行サイトからアモキシシリン/クラバン酸配合剤を購入した。計 21 製品を注文し、分割発送やロット番号違いにより計 31 サンプルを入手した。サイト観察の結果、全 14 サイト中、代表者または責任者氏名の記載がないサイトが 8 サイト (57.1%)、電話番号の記載がないサイトが 3 サイト (21.4%) あり、特定商取引法に定められている記載事項を網羅しているサイトは 5 サイト (35.7%) であった。入手した 31 サンプルのうち、添付文書が付いていな

いサンプルが 6 サンプル (19.4%) あった。日本語の説明文書が添付されているサンプルはなかった。1 サンプルではシートの一部が破れており、気密性が保たれておらず品質が低下している可能性がある。10 サンプルはサイトに掲載されている写真とは異なる製品であった。

【結論】

サイト上の必要な記載事項が不十分あるいは記載内容に問題があるサイトが多く、特定商取引法や薬機法に抵触する可能性がある。また、一部のサンプルでは外箱および添付文書が付いていない、日本語の説明文書が添付されていないなど、製品の情報を十分に得ることができないために医薬品が適切に使用されない恐れがある。

D. 考察

平成 29 年 1 月、日本の医薬品正規流通ルートに偽造医薬品が出現したことに国中が驚愕した。しかし、実際には高度経済成長期以降も国内で偽造医薬品事件は散発していた。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 年の衆議院社会労働委員会質問(スリムエース、クレスチン、ハイセボン、アスコンプ)、昭和 63 年の朝日新聞(ホパテ)には我が国で偽造薬が製造、流通したことが取り上げられていた。つまり、我が国が偽造薬に無縁なわけではなく、様々な制度や機能のお陰で頻繁な出現を免れてきただけである。ハーボニー配合錠の偽造品事案は、医薬品の不正取引犯罪が制度の間隙を縫って、日本でも起こり得ることを警告した。

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により 2023 年までに処方箋薬について流通のセキュリティを高めるための施策を進行させており、2018 年は製造業者らが個包装にシリアルナンバーを付すこととされた。EU では 2011/62/EU 偽造医薬品指令により 2019 年 2 月に安全機能の装着が施行され、これで 2011 偽造薬指令のすべての規制が実施された。米国、EU では互いに異なる仕組みであるが流通薬の追跡・確認システム（トラック・トレースシステム）が構築されようとしている。

我が国でもハーボニー配合錠偽造品事案に対して、「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や、「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策（平成 29 年 12 月 28 日）」がまとめられ、厚生労働科学研究「GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究（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統合性に関する研究(分担研究者 木村 和子)」において作成された「医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインについて」も、平成 30 年 12 月 28 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局総務課及び監視指導・麻薬対策課事務連絡により関係者に送付されるなど矢次早に対策が打たれた。さらに、第 198 回国会（H31、令元）に提出された薬機法の改正案では薬監証明制度の法制化や麻薬取締官等の模造薬捜査権限の付与があり、組織犯罪もからんでいる模造薬の輸入対策に強力な足がかりができた。日本の対策には、欧米のトラック・トレースシステムに該当するも

のは含まれていないが、偽造薬の蔓延状況や流通体制、薬の交付方法が欧米とは異なる我が国に適したシステムを欧米の成果を見つつ独自に構築する必要がある。トラック・トレースシステム構築には相当の投資が必要であり、その成否を良く見極める必要があるだろう。

Interpol が毎年実施してきた PANGAEA 作戦では、近年でも 3000 程度の違法サイトが閉鎖され、大勢の逮捕者を出し、大量の押収が続いている。インターネットを利用した偽造薬犯罪の根絶の難しさを示している。引き続きこの作戦が継続されることが望まれる。

CoE 医療品犯罪条約の締約国会議は 10 番目の批准国が署名して 1 年以内に召集され条約の履行状況がモニターされる。すでに 15 か国が批准しており、その開催が待たれる。

規格外薬・偽造薬に的を絞った国際会合 MQPH が初めて開催され、共通の関心を有する世界の学者、行政官、国際機関、NGO など関係者が一同に会した。このテーマへ取り組む専門家が結集し世界的取組が強化されるコアとなることを期待する。

引き続き、グローバルな規制強化とその成果について注目することが我が国にとって必要である。

2. 模造 Xanax による健康被害

学術誌に掲載された偽造薬の健康被害が継続的に発生する中で、今、特に懸念されるのは偽造 Xanax(アルプラゾラム製剤/向精神薬第 3 類)である。我々も平成 28 年度にカリフォルニア州の 8 事例を報告した¹⁾。2016 年には致死量のフェンタニルを含有す

る Xanax 模造品についてイリノイ州警察が警告を発している 2)。カナダ オンタリオ州オレンジヴィル警察からも警告が発された 3)。向精神薬の模造に麻薬が使用されるという、忌々しい事態である。2018 年 12 月以降 BBC は英国でインターネット販売された偽造 Xanax が 200 名以上の青少年の死亡を引き起こしたことを度々報じた 4) - 7)。

EU や米国は処方箋薬を個包装レベルで連番を付し(シリアルゼーションし)製薬会社の登録と照合するトラック・トレースシステムを導入し、偽造薬の流通網への侵入を検出・防止しようとしている。しかし、消費者がそのシステム外のインターネット経由で、シリアルゼーションの有無にすら注意を払うことなく偽造品を購入するのであれば、当局や製薬業界の努力も及ばない。ネット販売の危険性について、消費者教育の強化が必須であるとともに、ネットでの不良薬偽造薬販売を阻止する体制の強化が望まれる。

現時点で我が国に「ザナックス 個人輸入」や「xanax 個人輸入」で積極的に販売しているサイトは見当たらない。また、国内医療用医薬品で Xanax の販売名での販売はないが、次年度以降、SNS などさらに調査の幅を広げ、我が国での広がりを見る。

3 . 治療上重要な医薬品の個人輸入について

当研究班は 2006 年から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を中心に保健衛生上の観点から実態調査を行って来た。その結果、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、さらに処方箋無確認

販売、不適切な説明書、無資格販売など重大な保健衛生上の問題と税関虚偽申告、代金詐欺など経済・社会的問題を含有することを明らかにした。

そこで、治療上重要な医薬品についても個人輸入し、保健衛生上の実態把握を行うこととした。我々独自の調査研究により東南アジアでは、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品や偽造品が混在していることが明らかとなっている。個人輸入の注文に対し、東南アジアから発送されているものもあり、これらの品質不良薬、偽造薬が日本に個人輸入で入って来ることが懸念された。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(平成 28 年)を個人輸入することにより、治療上重要な医薬品においても、保健衛生上の問題を帯同していることを明らかにしてきた。抗微生物薬も多数個人輸入サイトで勧誘されていることから、その保健衛生問題を調査しているが、サイトや情報提供においてはこれまでのものと同じ問題が検出されており、今後真正性や品質を調査する。

4 . 偽造薬の同定法の発展に向けて

偽造薬の出所起源や安全性などの観点から含有成分を同定することが必要であるが、未知成分を含有する規格外薬や偽造薬の成分同定に LS/MS は非常に有効であることが偽造 Zenigal で証明された。偽造薬の系統分析などに強力なツールとなる。

メトホルミンのテラヘルツ波分光分析では異なる銘柄間の鑑別はできなかった。

E . 結論

グローバルレベルの模造薬規制や健康被害発生をフォローし、インターネット経由で海外から入ってくる治療上重要な医薬品の保健衛生問題を把握し、模造薬検出法を強化することにより、以て我が国への模造薬、不良薬の侵入防止施策の強化に資することは、国民の保健衛生上非常に重要である。

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

H. 知的財産

なし

I. 参考文献

1) 木村和子, 坪井宏仁, 吉田直子, 谷本剛, Zhu Shu, 松下良, 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金, 「インターネットを通じて国際流通する医薬品の保健衛生と規制に関する調査研究」平成 28 年度研究報告書, 全 63 頁, 2017 年 3 月 31 日

2) FOX 2 NEWS

COUNTERFEIT PILLS, OVERDOSE, XANAX POSTED 6:03 PM, FEBRUARY 1, 2016, BY ROCHE MADDEN, UPDATED AT 10:05PM, FEBRUARY 1, 2016
<https://fox2now.com/2016/02/01/counterfeit-xanax-pills-contain-fentanyl-could-cause-overdose/>

3) Orangeville Police, COMMUNITY

SAFETY ALERT: Police warn of Fentanyl laced Xanax tablets, Posted on March 11, 2019

<https://www.orangevillepolice.ca/blog/2019/03/11/community-safety-alert-police-warn-of-fentanyl-laced-xanax-tablets/>

4) Laurel Ives BBC Health, Xanax: Treatment for addiction rises sharply in children, 6 December 2018,
<https://www.bbc.com/news/health-46472308>, accessed 20 March 2019

5) Chi Chi Izundu

BBC Six and Ten O'clock News, Fake Xanax: Anxiety drug deaths an 'escalating crisis', 4 February 2019
<https://www.bbc.com/news/health-47072413> accessed 20 March 2019

6) Noel Phillips Victoria Derbyshire programme, 'Xanax' linked to more than 200 deaths, 5 February 2019
<https://www.bbc.com/news/health-47055499> accessed 20 March 2019

7) BBC News Focus, 'Xanax' linked to more than 200 deaths, 01 March 2019,
<https://www.bbc.co.uk/programmes/p072726>
y

・ 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 -

(秋本義雄・木村和子・吉田直子)

2. 模造薬による健康被害に関する調査

(坪井宏仁・木村和子・吉田直子・秋本義雄・Mohammad Sofiqur Rahman)

3. インターネットで購入した痩身薬Zenigalの含有成分同定

(吉田直子・木村和子・Zhu Shu・松下良)

4. 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と

テラヘルツ波分光分析の応用

(吉田直子・木村和子・Zhu Shu・松下良)

5. 個人輸入アモキシシリン/クラブラン酸配合剤の保健衛生調査

(吉田直子・高島苑子)

国際的な偽造薬対策の進展 - 偽造薬に関わる犯罪とその対策 -

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

研究要旨

【目的】米国や欧州連合(EU)、欧州評議会(CoE)、インターポール、世界保健機関(WHO)、医薬品の品質と保健衛生会合(MQPH)における偽造薬対策を紹介し、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. 米国の偽造薬対策

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1年間延期されていた処方箋薬の各パッケージに国家医薬品コード(National Drug Code : NDC)と固有の製品識別子を付し、シリアル化するとの指針について2018年11月27日に公表された。

2018年の食品医薬品局(FDA)による刑事捜査等の報道発表101件のうち医薬品関連事犯47件あり、その内、麻薬関連が24件(医療関係者関連が14件、不正流通関連が7件、偽造関連が3件)、麻薬を除く医薬品偽造関連が20件、未承認薬関連が2件、向精神薬及び不正輸入がそれぞれ1件であった。

このように麻薬の濫用が深刻化する中、米国保健福祉省FDAの2020年度予算書で2018年の麻薬取り締まり状況と規制強化について報告された。

2. 国際的取締り状況

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11(Operation PANGAEA 11)により、約100万個の小包が検査され、859人を逮捕、違法医薬品500トン、1,400万ドル相当を押収、3,671のWebリンク閉鎖の成果をあげた。

3. EUの偽造薬対策

EUで販売される医薬品の安全性と品質を保証することを目的に2011年に採択された偽造薬指令(Falsified Medicines Directive、FMD)の実施に向けて安全機能委任規制(EU Delegated Regulation on Safety Features)が2019年2月9日に施行され、大部分の処方薬及び一部のOTC薬に固有の識別子と不正開封防止装置を付すこととなった。

欧州議会および理事会は医薬品偽造等の犯罪に対する EU 加盟国の最高罰金額と最長刑期の報告書を公開した。医薬品偽造の規定のある罰金限度額はリトアニアの 4,300 ユーロ（55 万円、1 ユーロ = 128 円で換算）～スペインの 100 万ユーロ（1 億 2,800 万円）であり、刑期限度はギリシャ、フィンランド、スウェーデンの 1 年～オーストリ、スロベニア、スロバキアの 15 年であった。また、この報告には有効成分及び賦形剤に対する不正行為に対する最高罰金額及び刑期限度も報告されていた。

4 . 欧州評議会（Council of Europe, CoE）の動向

参加 47 か国中 29 か国が医療品犯罪条約に署名、そのうちポルトガル、スイス、ベナンが批准し、批准国は 15 か国となった。

5 . WHO の動向

偽造薬対策として、偽造の疑いのある医薬品の試験に関する手引き（WHO Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 5）を公表し、技術的指針を提供した。偽造薬の流通防止にはサンプリングと市場監視に関するガイドラインを併せて読む必要があるとしている。

6 . MQPH の概要

初の規格外医薬品・偽造医薬品(SF 薬)専門の国際会議であった。先進国・開発途上国の行政、研究、ビジネス・NGO など 50 か国 220 人が参加し、SF 薬についての研究成果や政策・対策を発表・情報交換し、宣言を著した。

【考察】米国では処方箋薬のパッケージに国家医薬品コードと固有の製品識別子によるシリアル化の指針が 2018 年 11 月 27 日に公表された。この指針公表は 1 年間延期されていたものの、米国 DSCSA の 2023 完全施行に向けて歩を進めている。2018 年の FDA による報道資料において医薬品の偽造関連事犯は全体の約 5 分の 1 を占めていたことから、シリアル化による流通への偽造薬混入阻止が期待される。一方、公表されている報道資料の約 4 分の 1 が麻薬関連事犯であり、偽造薬にも含まれる麻薬の濫用による過剰摂取死が社会問題として深刻であることが伺え、規制と取締りの強化を図っているとしている。

EU においても 2019 年 2 月 9 日安全機能委任規制によりが改ざん防止のための識別子が導入され、製造元から病院、薬局など医療施設での医薬品流通の適正化が図られた。我が国においても偽造医薬品の流通防止対策は 2017 年以降強化されたが、米国、EU の取組とその成果に今後も注目する必要がある。また、EU 加盟国の医薬品偽造等に対する刑期限度と罰金限度額が示され、各国で大きく異なることが明らかとなった。それは各国の事情によるものと考えられるが、医薬品の製造、流通、仲介及び輸出入の偽造に対する最長刑期の限度は 1 年から 15 年、罰金額限度を規定している国では 4,300 からユーロ 100 万ユーロであった。

インターポールのパンゲア作戦 11 の成果は、致命的ともなり得る製品が疑うことを知らない患者に到達するのを食い止めるのに今年も、グローバルに成功したことを示している。今後も世界で蔓延する偽造薬の流通、特にインターネットを通じて取引される偽造薬の取

締りは強力に進めていく必要がある。

WHO は偽造薬品判別の技術的指針として偽造が疑われる医薬品の試験に関する手引きを公表した。偽造薬問題は中低所得諸国が多いことから、低価格で、操作が容易かつ携帯可能な検出器の開発が望まれる。

MQPH は今後も開催され、我が国や世界における偽造薬対策や研究推進に大きく役立つと考える

【結論】医薬品の偽造は世界の医療分野に広く多方面に蔓延し、その手口も巧妙化しており、社会問題は深刻化している。そのため、世界各国及び国際機関は偽造薬対策を講じており、その成果に注目する必要がある。今後も偽造薬による犯罪の動向及び国際的な偽造薬対策に注目し、我が国の施策の参考に資する。

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。各国とも偽造薬撲滅の行動として、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 においては偽造薬指令 (Falsified Medicines Directive, FMD) が施行され、米国 2024 年までに医薬品供給網防衛法 (Drug Supply Chain Security Act, DSCSA 2013, DSCSA) を完全施行するとしている。

米国の DSCSA の進捗状況や偽造薬の取締り状況、国際的偽造薬摘発の状況、EU の FMD の進捗状況と EU 参加国の医薬品偽造犯罪の刑罰などを紹介する。また、偽造薬の製造・流通撲滅に関する欧州評議会 (CoE) 及び WHO の取り組み及びについて紹介する。

以て我が国の偽造薬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。「偽造薬」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

英国オックスフォードで開催された「医薬品の品質と公衆衛生 Medicine Quality Public Health (MQPH)」[1]に参加し、「化学」セッションのパネルを勤めた。

日時 2018 年 9 月 23 日-28 日

場所 オックスフォード大学ケブルカレッジ

(会議及び資料は英語であり、要約及び和訳は著者の責に帰す。)

C&D. 研究結果及び考察

C-1. 米国の偽造薬対策

C-1-1. 製品パッケージへのシリアル化の要件公表

2018 年 9 月 20 日に処方箋薬の各パッケージに国家医薬品コード (National Drug Code, NDC) と固有の製品識別子[2]を付しシリアル化する指針として米国医薬品供給網防衛法 (Drug Supply Chain Security Act, DSCSA 2013) に基づく製品識別子の要件 - 製造業のコンプライアンスポリシーガイドンス (Product Identifier Requirements Under

the Drug Supply Chain Security Act - Compliance Policy Guidance for Industry) が公開され [3]、2018 年 11 月 27 日に発効した。

これにより、製造元から病院・薬局までの各段階で製品をチェックし、医薬品の正当性をパッケージレベルで製品を検証、サプライチェーンにおける違法な製品の検出と通知の強化、より効率的な回収の促進が可能になるとしている。

C-1-2. 米国における偽造薬関連事犯と対策

アメリカにおける麻薬の蔓延は極めて深刻な状態にあるとされており、2018 年 3 月から 2019 年 2 月までの PubMed においても偽造を含む麻薬関連健康被害について複数報告されている [4-8]。

2018 年の FDA による刑事捜査等の報道発表 101 件のうち医薬品関連事犯は 47 件あり、その内、麻薬関連が 24 件（医療関係者関連が 14 件、不正流通関連が 7 件、偽造関連が 3 件）、麻薬を除く偽造関連が 20 件、未承認薬関連が 2 件、向精神薬及び不正輸入がそれぞれ 1 件であった [9]。

医薬品の偽造関連事犯は全体の約 5 分の 1 を占めており、シリアル化による流通への偽造薬混入阻止が期待される。一方、公表された報道資料の内、麻薬関連事犯が約 4 分の 1 を占めていた。

これに対して、米国保健福祉省の 2020 年度予算書 (DEPARTMENT of HEALTH and HUMAN SERVICES Fiscal Year 2020) において、FDA は 2018 年に麻薬の規制を強化し 91 人の逮捕者の内 73 人を有罪とし、12 の偽造麻薬の製造や販売を取締り、17 の違法サイトに警告を発した。これからも、麻薬の濫用防止と偽造薬を含む違法麻薬の規制と取り締まりを強化するとしている [10]。

C-2. 国際的偽造薬摘発の状況

2017 年にハーボニーの偽造薬が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流通に対する関心が高まっている。しかし、我が国への偽造薬の主な流入はネットを通じた個人輸入であり、偽造薬による健康被害も報告されている [11,12]。

ネットによる偽造薬流通問題は全世界に拡大していることから、違法医薬品および不正な医薬品オンライン販売撲滅を狙いとし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, International Criminal Police Organization, ICPO) のパンゲア作戦 (Operation Pangea) が実施されている。

2018 年 10 月 9 日-16 日に実施されたパンゲア作戦 11 (Operation Pangea 11) には 116 カ国の警察、税関および健康規制当局が参加した。約 100 万個の小包が検査され、859 人の逮捕および違法医薬品 500 トン、1,400 万ドル相当を押収し、3,671 の Web リンクを閉鎖した。押収された医薬品は抗炎症薬、鎮痛剤、勃起不全薬、催眠薬および鎮静薬、アナボリックステロイド、痩身薬および HIV、パーキンソン病、糖尿病治療薬が含まれており、注射器、コンタクトレンズ、補聴器および手術器具を含む 11 万以上の医療機器も押収された。

以前のパンゲア作戦よりも多くの物が押収されたが、医薬品の数は少なかった。これに対してインターポールの Stock 事務局長は、作戦が目標を達成しつつあるサインだとしている [13]。

表 1 に第 1 回(2008 年)から第 11 回(2018 年)までのパンゲア作成の成果を示す

C-3 . EU の偽造薬対策

C-3-1 . 偽造薬指令の安全機能委任規制施行

EU で販売される医薬品の安全性と品質を保証することを目的に2011年に採択された偽造薬指令 (Falsified Medicines Directive、FMD) の実施における安全機能委任規制 (EU Delegated Regulation on Safety Features) が2019年2月9日に施行され、大部分の処方薬及び一部のOTC薬に固有の識別子 (2-D バーコード) と不正開封防止装置を付すこととなった[14]。これにより、EUの医薬品が安全であり、医薬品の流通が適切に管理されていることを確認し、包装の内容物が本物であることを保証するものである。ただし、2月9日以前に安全機能なしで販売または流通用に発売された医薬品は調剤に用いることができる。

この規制は既存の追跡システムを2025年までに更新するギリシャとイタリアを除きすべてのEU / EEA加盟国に適用される。我が国においても偽造医薬品の流通防止に関わる省令改正(2017年10月1日)やGDPガイドラインが作成されて(2018年12月28日)対策が強化されたが、米国、EUは流通における真正性確認システムを導入しようとしており、また、米国とEUでは異なる仕組みであることから、その成果を注目していく必要がある。

C-3-2 . EU 加盟国の医薬品偽造等の処罰規定

欧州議会および理事会は医薬品偽造等の犯罪に対するEU加盟国の最高罰金額と最長刑期の報告書を公開した [15] 。

偽造医薬品の製造、流通、仲介及び輸出入に対する罰金限度額はリトアニアの4,300ユーロ(55万円、1ユーロ=128円で換算)

からスペインの100万ユーロ(1億2,800万円)であった。なお、英国は無制限、デンマーク、フィンランド、ハンガリー、ポーランド、スウェーデンは上限の指定がないとしていた。

刑期限度はギリシャ、フィンランド、スウェーデンの1年からオーストリア、スロベニア、スロバキアの15年であった。

また、有効成分及び賦形剤の不正な製造、流通及び輸出入に対する最高罰金額及び刑期限度も医薬品偽造の場合と同様に大きなばらつきがある一方で、罰金や刑期の規定がない国も多く存在していた。

なお、我が国における偽造薬の販売等については医薬品、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[16]第84条18号、正規医薬品以外の製造及び販売等については同条同項19号により、3年以下の懲役若しくは300万円以下の罰金、又はそれを併科するとしている。

EU加盟国の医薬品偽造、有効成分及び賦形剤への不正行為に対する最高罰金額及び刑期限度をそれぞれ表2、3、4に示す。

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

医療品犯罪条約批准国の増加

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である医療品犯罪条約 (Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health, Medicrime Convention 2011) [17]が発効した。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

- a. 偽造医療製品の製造、供給、供給の申

し出、不正取引

- b. 文書偽造
- c. 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
- d. 幫助、教唆、未遂
- e. 情報技術の使用や犯罪組織は情状悪化
- f. 犯罪被害者の保護
- g. 国内・国際協力の推進

CoE 参加 47 か国中、スロベニアとベナンが署名し、署名国は 29 か国となった。ポルトガル、スイス、ベナンが新たに批准し、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、ポルトガル、スペイン、スイス、ロシア、ウクライナ及びギニアを合わせて 15 か国となった[18]。

なお、条約 23 条 2 項で 10 カ国目の批准があった後、1 年以内に締約国会議を行うとしている[17]。

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. WHO の取り組み

偽造の疑いがある医薬品の試験に関する WHO の手引き公表

2018 年 10 月 29 日に偽造の疑いのある医薬品の試験に関する WHO の手引き (WHO Guidance on Testing of “suspect” Falsified Medicines. WHO Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 5) が公表された[19]。

この手引きは詳細なサンプリング方法や検出技術の解説などが述べられてはいるが、偽造が疑われる製品のサンプリングと市場監視に関する手引きと併せて読む必要がある。

るとしている。

C-6 医薬品の品質と公衆衛生会合 Medicine Quality & Public Health (MQPH)

規格外と偽造の医療製品 (Substandard and Falsified medicines、以下、SF 薬) に焦点を絞った初の会合であった。様々な分野でばらばらに活動している人々が集結し、グローバルな視点で議論し、取組みステップを描くことを目指した。科学者、薬剤師、法律家、規制当局、保健機関、国際機関、医薬品業界、非政府機関から約 50 ヶ国 220 名が参加した。防止技術、動物薬、医療機器、少数民族問題は含まれなかった。

次の 21 セッションと最終日に総括が行われた。一部のセッションは並行開催だった：防止・発見・対応、疫学、薬剤耐性への影響、スクリーニング、経済と政策、流通網の医薬品品質、サーベイ方法、化学、インターネット、医薬品の品質教育、LMIC、調和、UHC、倫理・社会学、分析研究、製薬企業、法の適用、規制強化と財政、品質不良薬大流行の国民の懸念、WHO 事前審査制度、政策転換の促進。多くのセッションでパネルディスカッションが行われた。インドで実施されている医薬品制度について SF 薬との関連で 2 名から発表された。

総括を経て、発されたショートステートメントを表 5 に記載した。

E. 結論

医薬品の偽造は世界の医療分野に広く多方面に蔓延し、その手口も巧妙化しており、社会問題は深刻化している。そのため、世界各国及び国際機関は偽造薬対策を講じており、着実に成果を上げつつある。

今後も偽造薬による犯罪の動向及び国際的な偽造薬対策に注目し、我が国の施策に反映させる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

[1]<https://www.tropicalmedicine.ox.ac.uk/medicinequality2018/wp-content/uploads/2018/09/MQPH-Conference-Program-24-Sept-2018.pdf>
accessed 31 March 2019

[2]<https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM206075.pdf>
accessed 31 March 2019

[3]<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM565272.pdf>
accessed 31 March 2019

[4] Sources of Prescription Medication Misuse Among Young Adults in the United States: The Role of Educational Status. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ, Wilens TE, Schepis TS. J Clin Psychiatry. 2018 Mar/Apr; 79(2). pii: 17m11958. doi: 10.4088/JCP.17m11958.

[5] Barriers to accurately assessing prescription opioid misuse on surveys. Palamar JJ. Am J Drug Alcohol Abuse. 2018 Sep 19:1-7. doi: 10.1080/00952990.2018.1521826

[6] Overdose Deaths Involving Fentanyl and Fentanyl Analogs - New York City, 2000-2017. Colon-Berezin C, Nolan ML, Blachman-Forshay J, Paone D. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Jan 18;68(2):37-40. doi: 10.15585/mmwr.mm6802a3.

[7] Commentary. Fentanyl-related death and the Underreporting risk. D'Errico S. J Forensic Leg Med. 2018 Nov;60:35-37. doi: 10.1016/j.jflm.2018.09.007. Epub 2018 Sep 21.

[8] A Case of Unintentional Opioid (U-47700) Overdose in a Young Adult After Counterfeit Xanax Use. Chapman BP, Lai JT, Krotulski AJ, Fogarty MF, Griswold MK, Logan BK, Babu KM. Pediatr Emerg Care. 2019 Feb 15. doi: 10.1097/PEC.0000000000001775.

[9] <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/criminal-investigations>
accessed 07 May 2019

[10]<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/BudgetReports/UCM633738.pdf>
accessed 31 March 2019

[11]<https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/musyo/unin.html>
accessed 31 March 2019

[12]<https://www.gov-online.go.jp/useful/article/201403/2.html#section3>
31 March 2019

[13]<https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2018/Illicit-online-pharmaceuticals-500-tonnes-seized-in-global-operation>

31 March 2019

[14]<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-safety-features-medicines-sold-eu>

31 March 2019

[15]https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/falsified_medicines/com2018_49_final_en.pdf

31 March 2019

[16]https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc_keyword?dataId=81004000&dataType=0&keyword=%E5%8C%BB%E8%96%AC%E5%93%81%E3%80%81%E5%8C%BB%E7%99%82%E6%A9%9F%E5%99%A8%E7%AD%89%E3%81%AE%E5%93%81%E8%B3%AA%E3%80%81%E6%9C%89%E5%8A%B9%E6%80%A7%E5%8F%8A%E3%81%B3%E5%AE%89%E5%85%A8%E6%80%A7%E3%81

[%AE%E7%A2%BA%E4%BF%9D%E7%AD%89%E3%81%AB%E9%96%A2%E3%81%99%E3%82%8B%E6%B3%95%E5%BE%8B&mode=0](https://www.ema.europa.eu/en/news/new-safety-features-medicines-sold-eu)

31 March 2019

[17]<https://www.coe.int/en/web/conventions/search-on-treaties/-/conventions/rms/090000168008482f>

31 March 2019

[18]<https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/211/signatures>

31 March 2019

[21]<http://apps.who.int/medicinedocs/document/s/s23452en/s23452en.pdf>

31 March 2019

表1 バンゲア作戦 (Operation Pangea) の成果

ナンバー 実施年月日	参加国、検査数	押収した違法医薬品と相当額	逮捕者数	オンライン広告停止、閉鎖 ウェブサイト数	医療機器等
Operation 2008年11月13日	10カ国	不明	不明	不明	不明
Operation 2009年1月16～20日	24カ国 16,000個以上の荷物のうち 995個を押収	約16.7万点押収	22人	72Webサイト閉鎖	記載なし
Operation 2010年10月5日と12日	45カ国 約268,000個の荷物のうち約 11,000個押収	100万点以上、 260万ドル相当	76人	694 Webサイト閉鎖	記載なし
Operation 2011年9月20～27日	81カ国、165当局 約45,500個の荷物のうち約 8,000個押収	240万点押収、 630万ドル相当	55人	約13,500 Web閉鎖	記載なし
Operation 2012年9月25日～10月2日	約100カ国	375万件押収、 1050万ドル相当	80人	18,000以上のWebサイト閉鎖	記載なし
Operation 2013年6月18～27日	約100カ国	980万点押収、 4,100万ドル相当	58人	9,000以上のWebサイト閉鎖	記載なし
Operation 2014年5月13～20日*	111カ国、約 200規制当局 1,235件調査	940万点押収、 約3,600万ドル相当	237人	19,000広告停止、 10,600Webサイト閉鎖	記載なし
Operation 2015年6月16～16日	115カ国、236 規制当局 429件調査 約15万個の荷物のうち約5万 個押収	2,070万点押収、 8100万ドル相当	156人	550広告停止、 2,414 Webサイト閉鎖	記載なし

Operation 2016年5月30～ 6月7日	103カ国、193 規制当局 約33.4万個の 荷物のうち、約 17万個押収	1,220万点押 収、5300万ドル 以上	393人	4,932 Web サ イト閉鎖	27万以 上、約110 万ドル相 当、の医 療機器を 押収
Operation 2017年9月12 - 19日	123カ国、197 規制当局 1,058件調査 約71.5万個の 荷物のうち47 万個を押収	2500万点押収、 5100万ドル以 上	約400 人	3,000以上の 広告停止 3,584 Web サ イト閉鎖	50万ドル 相当の医 療機器押 収
Operation XI 2018年10月9～ 16日	116カ国 約100万個の荷 物を検査	500トン押収、 1,400万ドル相 当	859人	3,671 Web サ イト閉鎖	11万点以 上の医療 機器押収

<https://www.interpol.int/Search-Page?search=operation+pangea> による検索結果を加工

**表 2 EU加盟国の偽造医薬品の製造、流通、仲介及び輸出入に対する
最長刑期及び罰金の上限**

*ユーロを使用しない国はユーロに換算、1€ = 128円として換算

オーストリア	ベルギー	ブルガリア	キプロス	チェコ	ドイツ	デンマーク
15年	2年	5年	5年	2年	10年	1.5年
50,000€ 640万円	240,000€ 3,072万円	25,500€ 324万円	85,000€ 1,088万円	775,000€ 9,920万円	25,000€ 320万円	上限の 指定なし
エストニア	ギリシャ	スペイン	フィンランド	フランス	クロアチア	ハンガリー
3年	1年	4年	1年	7年	8年	8年
32,000€ 410万円	200,000€ 2,560万円	1,000,000€ 1億2,800 万円	上限の 指定なし	750,000€ 9,600万円	20,000€ 256万円	上限の 指定なし
アイルランド	イタリア	リトアニア	ルクセンブルク	ラトビア	マルタ	オランダ
10年	12年	8年	5年	3年	2年	6年
300,000€ 3,840万円	15,600€ 200万円	4,300€ 55万円	20,000€ 256万円	14,000€ 179万円	116,469€ 1,491万円	450,000€ 5,760万円
ポーランド	ポルトガル	ルーマニア	スウェーデン	スロベニア	スロバキア	英国
5年	8年	5年	1年	15年	15年	2年
上限の 指定なし	180,000€ 2,304万円	6,500€ 83万円	上限の 指定なし	120,000€ 1,536万円	25,000€ 320万円	無制限

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/falsified_medicines/com2018_49_final_en.pdf のデータを加工

**表3 EU加盟国の有効成分に対する不正な製造、流通及び輸出入に対する
最長刑期及び罰金の上限**

*ユーロを使用しない国はユーロに換算、1€=128円として換算

オーストリア	ベルギー	ブルガリア	キプロス	チェコ	ドイツ	デンマーク
15年	2年	5年		2年	10年	1.5年
	240,000€ 3,072万円	10,000€ 128万円	42,000€ 538万円	775,000€ 9,920万円	25,000€ 320万円	上限の 指定なし
エストニア	ギリシャ	スペイン	フィンランド	フランス	クロアチア	ハンガリ
3年	1年	4年	1年	5年	8年	8年
32,000€ 410万円	100,000€ 1,280万円	1,000,000€ 1億2,800 万円	上限の 指定なし	375,000€ 4,800万円	20,000€ 256万円	
アイルランド	イタリア	リトアニア	ルクセンブルク	ラトビア	マルタ	オランダ
10年	1年		0.5年	3年	2年	6年
300,000€ 3,840万円	100,000€ 1,280万円	1,500€ 19.2万円	10,000€ 128万円	14,000€ 179万円	11,647€ 149万円	450,000€ 5,760万円
ポーランド	ポルトガル	ルーマニア	スウェーデン	スロベニア	スロバキア	英国
5年	8年				12年	2年
上限の 指定なし	180,000€ 2,304万円	6,500€ 83万円	上限の 指定なし	120,000€ 1,536万円	35,000€ 448万円	無制限

記載なし

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/falsified_medicines/com2018_49_final_en.pdf のデータを加工

**表4 EU加盟国の賦形剤に対する不正な製造、流通及び輸出入に対する
最長刑期及び罰金の上限**

*ユーロを使用しない国はユーロに換算、1€ = 128円として換算

オーストリア	ベルギー	ブルガリア	キプロス	チェコ	ドイツ	デンマーク
15年	2年					1.5年
	240,000€ 3072万円		42,000€ 538万円	775,000€ 9920万円		上限の 指定なし
エストニア	ギリシャ	スペイン	フィンランド	フランス	クロアチア	ハンガリー、
	1年	4年	1年	5年	8年	
100,000€ 1280万円		1,000,000€ 1億2800万円	上限の 指定なし	375,000€ 4800万円	20,000€ 256万円	
アイルランド	イタリア	リトアニア	ルクセンブルク	ラトビア	マルタ	オランダ
10年			0.5年	3年		4年
300,000€ 3840万円	18,000€ 230万円			10,000€ 128万円	14,000€ 179万円	450,000€ 5760万円
ポーランド	ポルトガル	ルーマニア	スウェーデン	スロベニア	スロバキア	英国
5年	8年					
上限の 指定なし	180,000€ 2304万円	2,200€ 28万円	上限の 指定なし	120,000€ 1536万円	25,000€ 230万円	

記載なし

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/falsified_medicines/com2018_49_final_en.pdf のデータを加工

表5 医療製品の品質と公衆衛生会合ショートステートメント

#信頼できる医療製品

医療製品の品質と公衆衛生 (MQOH: Medicine Quality & Public Health) 2018

「安全で効果的な医療へのアクセスはWHOの最重要目標である。品質の良い医薬品へのアクセス失くして、医療の皆保障も健康保障もあり得ない。」

Dr.Tedros Adhanom Ghebreyesus WHO事務局長

2018年9月27日

2018年10月:誰でも医薬品であれワクチン、医療機器であれ、医療製品を使用するときは効くものと信じ込んでいる。しかし、余りにも頻繁にそれが裏切られている。規格外品は製造、輸送、貯蔵の過失や不注意、お粗末な仕事から生ずる。それに対して、偽造薬は犯罪的な詐欺行為である。先発品もジェネリック品も影響されている。

規格外や偽造(SF)医療製品は世界中で発見されているが、薬事当局が脆弱な国で、特に多く見られる。

2018年9月23-28日、英国オックスフォードのケブル大学において開催された「医療製品の品質と保健衛生」の第一回国際会合に、政府、国・国際機関、非政府組織、専門家組織、学術機関の代表が結集した。

SF医療製品の最新の疫学成果並びに健康、経済、社会、法律、倫理への影響について議論し、世界中の人が無理なく買える価格で確かな品質の医療製品を確実に入手できるように介入するために議論した。

#信頼できる医療製品キャンペーンの構成組織とその他の下記に掲げる者は、次のコンセンサスに達した

- a/ 医療製品の品質は世界の人々の生命を守るために重要な意味をもつ。SF医療製品は最新のヘルスケアへのアクセスの恩恵を無に帰し、特に最も弱い人々にとって深刻な影響を与える。
- b/ 私達は、意識を高め、政治的意思、投資、行動を鼓舞し、すべての人が品質の良い医療製品を無理なく購入でき、入手できるよう分野横断的に共同して働かなければならない。
- c/ 私達は、SF医療製品の「防止、検出、行動の枠組み」並びに医薬品規制システムのグロ

ーバルな強化に関する WHO 勧告を指示し取り組む。

d/ 私達は、すべての医薬品規制当局が効果的、効率的、一貫した品質保証を達成するよう、人的能力と財政投資を優先するよう、政府、国・国際機関、投資家に要求する。これには平等なアクセスやグローバルヘルスの改善に導く効率的調達や供給システムとリンクし、データ共有の改善と調和が含まれる。

「医療製品品質」共同体に向けた優先事項と勧告で構成される詳細なコンセンサス宣言は、会合参加者全員で作成中である。2019 年中には公表されるであろう。

模造薬による健康被害に関する調査

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

研究要旨

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

【方法】PubMed を用いて、検索式「counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious AND (medicine OR drug)」で、2018年3月1日から2019年2月28日の間にPubMedに掲載された文献を検索した。ヒットした全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造薬による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果】93の論文がヒットし、英語で書かれており全文入手可能なものは257件であった。通読したところ、61の論文が模造医薬品に関わる内容であり、レビューが33件であった。

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

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

【結論】今回の調査では模造薬による健康被害に関する論文は2件だった。

A. 研究目的

模造薬は開発途上国を中心に世界各地で流通しているが、その粗悪な品質のため、健

康に害を与え、ときには死亡事故を起こすこともある。これは、個人の健康上の問題ばかりでなく、社会・公衆衛生の問題でもあ

る。また、近年ではインターネットを通じた医薬品販売網の拡大により、先進国にもその被害が及ぶ可能性が高まっている。

世界保健機構（World Health Organization: WHO）は、発展途上国では医薬品の10%が模造薬と推定され、それにより毎年72,000～169,000人の子供が肺炎により死亡すると推定や64,000～158,000人がマラリアにより死亡すると推定が報告している[1]。このような模造薬の世界的な問題の詳細は不明である。低品質医薬品による健康被害の実態に関する文献は、多少の報告はあるが、信頼性の高い報告が極めて少なく、正確な情報を得るのが困難である。たとえば、模造薬による健康被害はメディアの報道や規制当局の発表などにより、散発的または部分的に報告されることがあるが、メディアの報道は不正確または不十分なことがしばしばある。そこでわれわれは、学術論文により、より正確に模造薬による健康被害状況に関する調査をしてきた。

論文収集にあたって、PubMedに「模造医薬品」を意味するさまざまな単語で構成する検索式を適用し、ヒットした論文のうち、模造薬による健康被害を報告している論文において高頻度で使用されている単語（平成27年度に行った当研究事業において、IBM SPSS Text Analytics for Surveys®を用いてPubMed、Scopus、Web of knowledgeよりキーワードを抽出し、われわれが実際に目を通した論文を比較した）を検索式に用いてみること等で調査した。その結果、キーワード検索だけで模造医薬品による健康被害事例を的確に抽出するのは困難であり、その他に簡素な方法が見つからないことから、模造薬に関するキーワードを用いてヒット

した論文を一つ一つ読むこと以外に有効な方法はないとわかった。

本年度は、H29年度報告後の模造薬とその健康被害に関する論文を調査し、模造薬による健康被害事例に関する学術論文のデータベースを更新することを目的とした。

B. 研究方法

検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」で、2018年3月から2019年2月の間にPubMedに掲載された文献を検索した（最終検索日：2019年3月31日）。ヒットした全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造薬による健康被害に関する論文を抽出した。

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

C. 結果

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

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

1件はエジプトでボツリヌス毒素Aを含

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

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

表 1 に模造薬に関する最近の文献とその内容を示す

D. 考察

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

今回検出された論文の内、麻薬関連では社会への影響に関する論文が多く、蔓延と

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報

我が国でこれらの健康被害が発生しているという報告はない。

G. 研究発表

Mohammad Sofiqur Rahman, Naoko Yoshida,

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

H. 引用文献

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

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

10.2196/10163.

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

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

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

事件総数= 51; 被害者総数= 7,211 死亡者数= 3605 ; 死亡率= 50.0%

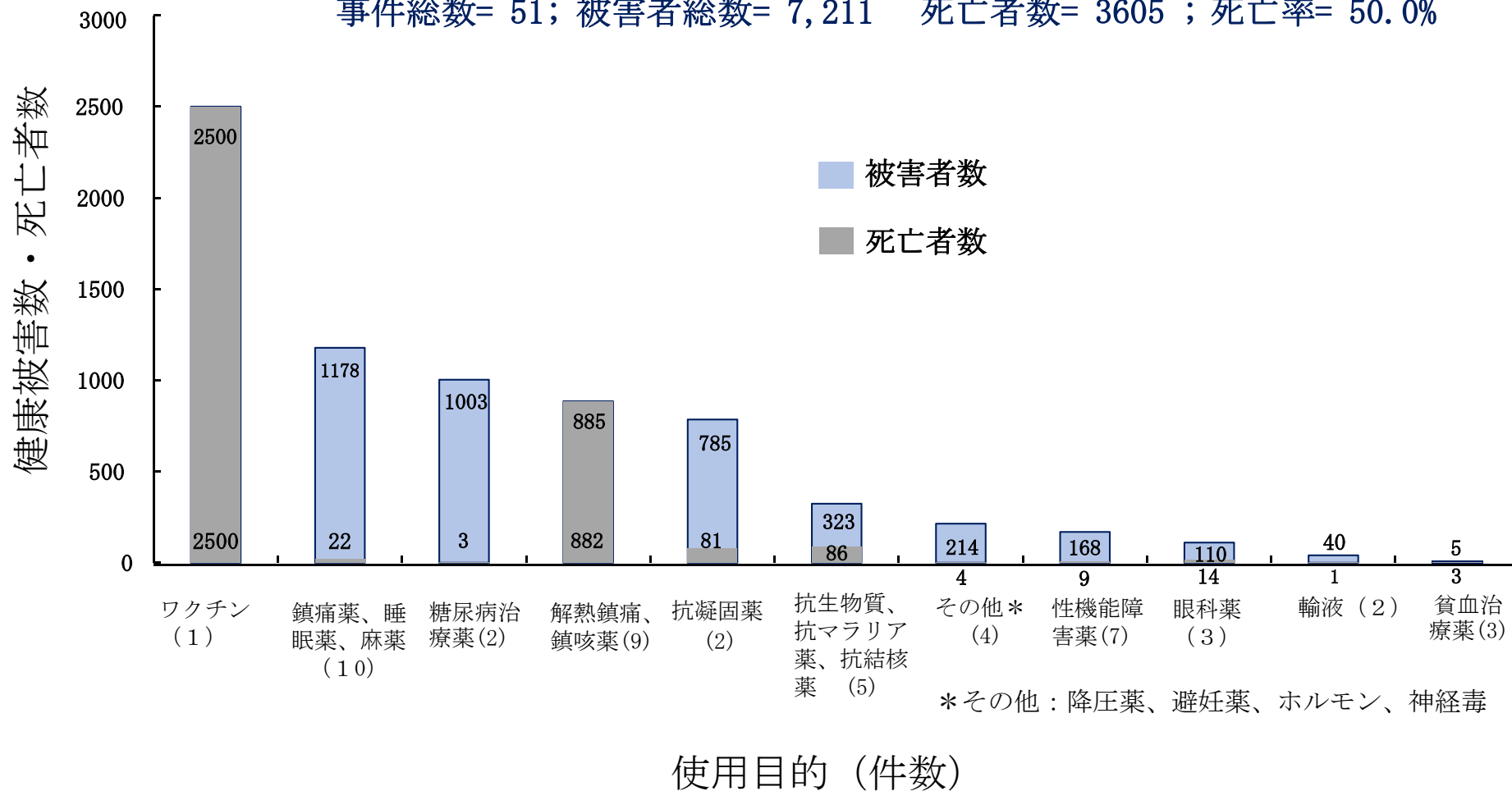


図1 偽造医薬品の使用目的による健康被害者数分類

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
2017	9人の患者が偽造A型ボツリヌス神経毒素の投与により末梢筋力低下のボツリヌス中毒を発症した。完全な回復に6-12週間かかった。(エジプト)	高濃度のA型ボツリヌス神経毒素を含む偽造 Neuroxin [®] 投与	Rashid EAMA, El-Mahdy NM, Kharoub HS, Gouda AS, ElNabarawy NA, Mégarbane B. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 Nov;123(5):622-627. doi: 10.1111/bcpt.13048. Epub 2018 Jun 21.
2019	青年男子が砕かれた錠剤をXanaxだと思って服用したが模造医薬品であった。一時昏睡状態となったが回復した。分析の結果、合成麻薬であるU-47700が検出された(米国)	偽造薬中のU 47700(合成麻薬)中毒	Chapman BP, Lai JT, Krotulski AJ, Fogarty MF, Griswold MK, Logan BK, Babu KM. Pediatr Emerg Care. 2019 Feb 15. doi: 10.1097/PEC.00000000000001775. [Epub ahead of print]

表 2 . 模造薬による健康被害報告

番号	発生年	国	健康被害	原因	参考文献
01	1969	南アフリカ	7 人の子供死亡	ジエチレングリコール入りの鎮静剤	Bonati, 2009; Alkahtani et al., 2010; Bowie, 1972
02	1982	米国	7 人死亡	シアン化合物入りパラセタモール	Cockburn et al., 2005
03	1986	インド	14 人の患者死亡	ジエチレングリコールで汚染された不純なグリセリン	Pandya, 1988; Gautam et al., 2009
04	1988	ナイジェリア	21 歳の女性死亡	偽造インスリンによる高血糖	Cheng, 2009
05	1989	ハイチ	89 人死亡	ジエチレングリコールで調製されたパラセタモール咳止めシロップ	Cohen et al., 2007
06	1990	ナイジェリア	109 人の子供死亡	ジエチレングリコールで汚染されたシロップ/エリキシル剤による急性腎不全	Alfadi et al., 2013; Bonati, 2009; Alkahtani et al., 2010; Cockburn et al., 2005; Gautam et al., 2009; ten Ham, 1992; Okuonghae et al., 1992; Alubo, 1994; Stearn, 2004; Deisingh, 2005; Garuba et al., 2009; Hellstrom, 2011; Oshikoya & Senbanjo, 2010; Hall et al., 2006; Newton et al., 2006a; Reidenberg & Conner, 2001; Roger & Boateng, 2007
07	1990	バングラデシュ	51 の子供を含む 236 人の患者死亡	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	Hanif et al., 1995; Bonati, 2009; Alkahtani et al., 2010; Cockburn et al., 2005; Gautam et al., 2009; Hall et al., 2006; Newton et al., 2006a; Reidenberg & Conner, 2001; Roger & Boateng, 2007; Manchester, 2005
08	1992	アルゼンチン	26 人死亡	高レベルのジエチレングリコールを含むプロポリスシロップ	O'Brien et al., 1998; Alkahtani et al., 2010; Cockburn et al., 2005; Gautam et al., 2009; Newton et al., 2006a; Reidenberg & Conner, 2001; Roger & Boateng, 2007
09	1995	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	Alfadi et al., 2013; O'Brien et al., 1998; Bonati, 2009; Alkahtani et al., 2010; Cockburn et al., 2005; Stearn, 2004; Deisingh, 2005; Hall et al., 2006; Newton et al., 2006a; Reidenberg & Conner, 2001; Roger & Boateng, 2007; CDC, 1996; Junod, 2000; Rassool, 2004; Wertheimer & Santella, 2005; Burki, 2010; Ziance, 2008; Wertheimer, 2003; Baratta et al., 2012; ten Ham, 2003
10	1995	ニジェール	2500 人死亡	偽造髄膜炎ワクチン	Alfadi et al., 2013; Stearn, 2004; Rassool, 2004; Wertheimer & Santella, 2005; Burki, 2010; Ziance, 2008; Baratta

					et al., 2012; Mukhopadhyay, 2007; Nsimba, 2008; Wertheimer & Norris, 2009; Reynolds & McKee, 2010
11	1998	ブラジル	200 人の望まない妊娠	偽造避妊薬	Stearn, 2004; Deisingh, 2005; Reidenberg & Conner, 2001; Wertheimer & Santella, 2005; Ziance, 2008; Wertheimer et al., 2003; Csillag, 1998
12	1998	インド	36 人の子供が急性腎不全に罹患し、そのうち 33 人死亡	ジエチレングリコールで汚染された咳去痰薬	Bonati, 2009; Alkahtani, et al., 2010; Cockburn et al., 2005; Gautam et al., 2009; Deisingh, 2005; Hellstrom, 2011; Hall et al., 2006; Newton et al., 2006a; Reidenberg & Conner, 2001; Roger & Boateng, 2007; Rassool, 2004; Mukhopadhyay, 2007; Kumar, 2001; Singh et al., 1998; Hari et al., 2006
13	1998	ブラジル	7 人死亡	偽造抗がん薬	Reidenberg & Conner, 2001; Csillag, 1998
14	1998	ロシア	1000 人入院	偽造インスリン	Ziance, 2008
15	1999	カンボジア	30 人死亡	スファドキシシ - ピリメタミンで偽造したアルテスネート	Roger & Boateng, 2007; Rassool, 2004; Mukhopadhyay, 2007
16	1999	米国	17 名死亡、254 人に副作用	偽造ゲンタマイシン	Moken, 2003
17	2001	米国	7 州で数人の患者が組織腫脹または皮膚発疹を発症	偽造成長ホルモン注射投与	Editorial, 2001
18	2002	米国	16 歳の少年が痛みを伴う痙攣を発症	非常に少量のエボジェンしか含まない薬剤の注射	Dooley et al., 2010
19	2002	米国	1 人の女性ががん患者死亡	表示規格の 1/20 のエボエチンアルファしか含まない薬剤投与	Lawler, 2009
20	2004	ナイジェリア	3 病院が副作用報告	微生物で汚染された輸液	Garuba et al., 2009
21	2004	カナダ	4 人死亡	タルクを圧縮して作られた偽造ノルバスク摂取による心臓発作と脳卒中	Teichman, 2007
22	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	鉄剤の注射	Stoneman et al., 2011
23	2005	米国	男性 5 人死亡	含有量の多い偽造デキストロメトर्फアン摂取	Ziance, 2008
24	2005	米国	数人の呼吸麻痺	偽造ボトックス	Liang, 2006
25	2005	ミャンマー	23 歳の男性が脳マラリアで死亡	パラセタモールを主成分とする偽造アルテスネイト錠	Newton et al., 2006b; Atemkeng et al., 2007
26	2006	カナダ	4 人死亡	タルクパウダーを含む偽造パイアグラ	Cheng & Shaughnessy, 2008
27	2006	パナマ	子供 100 人以上を含む 200 人死亡	ジエチレングリコールで汚染された偽造パラセタモール鎮咳薬	Rentz et al., 2006; Alfadl et al., 2013; Reynolds & McKee, 2010; Seiter, 2009; Marini et al., 2010
28	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むイレノール	Teichman, 2007; Cheng & Shaughnessy, 2008; Jackson et al., 2012
29	2007	香港	10 人の非糖尿病患者が低血糖により入院、1 人の死亡、1	グリベンクラミドを含有する勃起不全のための生薬。(黄色のカプセルは假偉哥とラベルされ、	Kao et al., 2009

			人が ICU で治療	赤/ピンクのカプセルは「南原」と名付けられている)	
30	2008	中国	12 人の患者死亡	溶媒としてジエチレングリコールを用いて製造されたアルミシリシン	Alkahtani et al., 2010; Lin et al., 2008
31	2008	米国	81 人の死亡を含む 785 人に有害事象	過硫酸化コンドロイチン硫酸で汚染された偽造ヘパリン	Alfadi et al., 2013; Editorial, 2008; Lewis, 2009; Labadie, 2012
32	2008	シンガポール	150 人の患者が入院し、7 人が昏睡状態となり 4 人死亡	3 種類のハーブ製剤とシルデナフィルを含む偽造シアリス (タダラフィル)	Hellstrom, 2011; Kao et al., 2009; Sugita & Miyakawa, 2010; WHO, 2010; Liang & Mackey, 2012
33	2008	ノルウェー	44 人が中毒	スコボラミンを含有する偽造フルニトラゼパム錠	Vallersnes et al., 2009
34	2008	ナイジェリア	118 人の子供死亡	ジエチレングリコールを含むパラセタモールシロップ	Bonati, 2009; Alkahtani et al., 2010; Oshikoya & Senbanjo, 2010; Reynolds & McKee, 2010; Seiter, 2009
35	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を含む偽造薬	Cheng, 2009; Lewis, 2009; Holzgrabe & Malet-Martino, 2011
36	2010	オーストラリア	54 歳男性が重度の低血糖	偽造シアリス摂取	Chaubey et al., 2010
37	2010	中国	81 人の患者が眼内炎症に罹患	エンドトキシンで汚染された偽造品ペバシズマブ	Sun et al., 2011; Wang et al., 2013
38	2013	ギニアビサウ	74 人の患者が再発または痙攣の頻度が増加し、その後 2 人が死亡	偽造フェノバルビタール	Otte et al., 2015
39	2014	不明	65 歳の男性が肝毒性症状を発症	シルデナフィルを含む漢方薬	Nissan et al., 2016
40	2014	ナイジェリア	患者 105 人の発作頻度が高まった	偽造フェノバルビタール	Otte et al., 2015
41	2014	コンゴ	930 人がディストニック反応を起こし、11 人が死亡	ハロペリドールを含む偽造ジアゼパム	Peyraud et al., 2017
42	2014	米国	1 人の死亡を含む 40 人の患者に有害事象	大量のエンドトキシンと著しい細菌汚染を含む非滅菌偽造静脈注射液	Torrie et al., 2016
43	2015	米国	8 人に有害事象	フェンタニルやエチゾラムを含む偽造アルプラゾラム錠の摂取	Arens et al., 2016
44	2015	インド	15 人の患者が眼内炎症に罹患	偽造ペバシズマブの注射	Stewart et al., 2016
45	2016	米国	7 人に有害事象	フェンタニルおよびプロメタジンを含む偽造ノルコ (アセトアミノフェンおよびヒドロコドン)	Vo et al., 2016
46	2016	米国	サンフランシスコで 23 歳の男性が死亡	フラニルフェンタニルを含むオキシコドンを模した青い錠剤の摂取	Martucci et al., 2018
47	2017	エジプト	9 人の患者が偽造 A 型ボツリヌス神経毒素投与による医原性ボツリヌス中毒 (後天性神経筋接合部疾患) に発症	高濃度の A 型ボツリヌス神経毒素を含む偽造 Neuroxin R による治療	Rashid et al., 2018
48	2019	米国	若い成人男子が呼吸抑制	オピオイド (U-47700) を含む偽造アルプラゾラム (Xanax) の摂取	Chapman et al., 2019

49	不明	米国	子供1人がヒト成長ホルモンの注射後に灼熱感	安価なインスリンを含むヒト成長ホルモン	Vastag, 2003
50	不明	英国	男性1人が急性鉛中毒	勃起不全のための偽造アーユルヴェーダ薬 (Kamagra)	Barber & Jacyna, 2011
51	不明	日本	39歳男性が低血糖	極めて大量のグリベンクラミドと少量のシルデナフィルを含む精力剤	Kuramoto et al., 2015

参考文献

Alfadi AA, Hassali MA, Ibrahim MI. Counterfeit drug demand: perceptions of policy makers and community pharmacists in Sudan. *Research in social & administrative pharmacy: RSAP*. 2013 May-Jun;9(3):302-10.

Alkahtani S, Sammons H, Choonara I. Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity). *Arch Dis Child*. 2010 Dec;95(12):1062-4.

Alubo SO. Death for sale: a study of drug poisoning and deaths in Nigeria. *Social science & medicine*. 1994 Jan;38(1):97-103.

Arens AM, van Wijk XM, Vo KT, Lynch KL, Wu AH, Smollin CG. Adverse Effects From Counterfeit Alprazolam Tablets. *JAMA internal medicine*. 2016 Oct 01;176(10):1554-5.

Atemnkeng MA, De Cock K, Plaizier-Vercammen J. Quality control of active ingredients in artemisinin-derivative antimalarials within Kenya and DR Congo. *Tropical Medicine & International Health*. 2007 Jan;12(1):68-74.

Baratta F, Germano A, Brusa P. Diffusion of counterfeit drugs in developing countries and stability of galenics stored for months under different conditions of temperature and relative humidity. *Croatian medical journal*. 2012 Apr;53(2):173-84.

Barber T, Jacyna M. Acute lead intoxication from medications purchased online presenting with recurrent abdominal pain and encephalopathy. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2011 Mar;104(3):120-3.

Bonati M. Once again, children are the main victims of fake drugs. *Arch Dis Child*. 2009 Jun;94(6):468-.

Bowie MD, McKenzie D. Diethylene glycol poisoning in children. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1972 Jul 01;46(27):931-4.

Buckley GJ, Gostin LO. Committee on Understanding the Global Public Health Implications of Substandard, Falsified, and Counterfeit Medical Products; Board on Global Health; Institute of Medicine; Buckley GJ, Gostin LO, editors. *Countering the Problem of Falsified and Substandard Drugs*. Washington (DC): National Academies Press

(US); 2013 May 20. doi: 10.17226/18272. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202530/>.

Burki T. The real cost of counterfeit medicines. *The Lancet Infectious diseases*. 2010 Sep;10(9):585-6.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatalities associated with ingestion of diethylene glycol-contaminated glycerin used to manufacture acetaminophen syrup--Haiti, November 1995-June 1996. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 1996;45(30):649-50.

Chapman BP, Lai JT, Krotulski AJ, Fogarty MF, Griswold MK, Logan BK, Babu KM. A Case of Unintentional Opioid (U-47700) Overdose in a Young Adult After Counterfeit Xanax Use. *Pediatr Emerg Care*. 2019. doi: 10.1097/PEC.0000000000001775.

Chaubey SK, Sangla KS, Suthaharan EN, Tan YM. Severe hypoglycaemia associated with ingesting counterfeit medication. *The Medical journal of Australia*. 2010 Jun 21;192(12):716-7.

Cheng MM, Shaughnessy L. Counterfeit goods in the health care industry: what you don't know could kill you. *Health law in Canada*. 2008 Jun;28(3-4):78-89.

Cheng MM. Is the drugstore safe? Counterfeit diabetes products on the shelves. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Nov 01;3(6):1516-20.

Cicero TJ, Ellis MS. Health Outcomes in Patients Using No-Prescription Online Pharmacies to Purchase Prescription Drugs. *J Med Internet Res*. 2012 Nov-Dec;14(6):347-59.

Cockburn R, Newton PN, Agyarko EK, Akunyili D, White NJ. The global threat of counterfeit drugs: Why industry and governments must communicate the dangers. *Plos Medicine*. 2005 Apr;2(4):302-8.

Cohen JC, Mrazek M, Hawkins L. Tackling corruption in the pharmaceutical systems worldwide with courage and conviction. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2007 Mar;81(3):445-9.

Csillag C. Epidemic of counterfeit drugs causes concern in Brazil. *Lancet*. 1998 Aug 15;352(9127):553.

Deisingh AK. Pharmaceutical counterfeiting. *Analyst*. 2005 Mar;130(3):271-9.

Dondorp AM, Newton PN, Mayxay M, Van Damme W, Smithuis FM, Yeung S, et al. Fake antimalarials in Southeast Asia are a major impediment to malaria control:

multinational cross-sectional survey on the prevalence of fake antimalarials. *Tropical medicine & international health*. 2004 Dec;9(12):1241-6.

Dooley K, Sullivan JA. Analysis of pharmaceutical product diversion and the gray market: cheaper drugs, but at what cost? *Health care law monthly*. 2010 Oct;2010(10):2-8.

Editorial. Combating counterfeit drugs. *The Lancet*. 2008;371(9624):1551.

Editorial. Fake AIDS drugs found. *AIDS patient care and STDs*. 2001 Aug;15(8):446.

European Commission. Falsified medicines. Available from: https://ec.europa.eu/health/human-use/falsified_medicines_en. Last accessed on 28 March 2017.

Fackler M. China's fake drugs kill thousands. *San Francisco Examiner*. 2002. Available from: <http://www.clearwisdom.net/emh/articles/2002/7/31/24700.html>. Last accessed on 28 March 2017.

Garuba HA, Kohler JC, Huisman AM. Transparency in Nigeria's public pharmaceutical sector: perceptions from policy makers. *Global Health*. 2009 Oct 29; 5:14.

Gautam CS, Utreja A, Singal GL. Spurious and counterfeit drugs: a growing industry in the developing world. *Postgraduate medical journal*. 2009 May;85(1003):251-6.

Geiling EMK. Pathologic Effects of Elixir of Sulfanilamide (Diethylene Glycol) Poisoning. *Journal of the American Medical Association*. 1938;111(10):919.

Hall KA, Newton PN, Green MD, De Veij M, Vandenabeele P, Pizzanelli D, et al. Characterization of counterfeit artesunate antimalarial tablets from southeast Asia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2006 Nov;75(5):804-11.

Hanif M, Mobarak MR, Ronan A, Rahman D, Donovan JJ, Jr., Bennish ML. Fatal renal failure caused by diethylene glycol in paracetamol elixir: the Bangladesh epidemic. *Bmj*. 1995 Jul 08;311(6997):88-91.

Hari P, Jain Y, Kabra SK. Fatal encephalopathy and renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *Journal of tropical pediatrics*. 2006 Dec;52(6):442-4.

Hellstrom WJ. The growing concerns regarding counterfeit medications. *The journal of sexual medicine*. 2011 Jan;8(1):1-3.

Holzgrabe U, Malet-Martino M. Analytical challenges in drug counterfeiting and falsification-The NMR approach. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2011 Jun 25;55(4):679-87.

Jackson G, Arver S, Banks I, Stecher VJ. Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant safety risks. *International journal of clinical practice*. 2010 Mar;64(4):497-504.

Jackson G, Patel S, Khan S. Assessing the problem of counterfeit medications in the United Kingdom. *International journal of clinical practice*. 2012 Mar;66(3):241-50.

Jackson G, Arver S, Banks I, Stecher VJ. Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant safety risks. *International journal of clinical practice*. 2010 Mar;64(4):497-504.

Junod SW. Diethylene glycol deaths in Haiti. *Public health reports*. 2000 Jan-Feb;115(1):78-86.

Kao SL, Chan CL, Tan B, Lim CC, Dalan R, Gardner D, et al. An unusual outbreak of hypoglycemia. *The New England journal of medicine*. 2009 Feb 12;360(7):734-6.

Kelesidis T, Falagas ME. Substandard/Counterfeit Antimicrobial Drugs. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Apr;28(2):443-64.

Kumar A. Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, Haryana, India, 1998. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(7):686.

Kuramoto N, Yabe D, Kurose T, Seino Y. A case of hypoglycemia due to illegitimate sexual enhancement medication. *Diabetes Res Clin Pr*. 2015 Apr;108(1): E8-E10.

Labadie J. Forensic pharmacovigilance and substandard or counterfeit drugs. *The International journal of risk & safety in medicine*. 2012;24(1):37-9.

Lawler T. Missourians face risk in counterfeit medicines. *Missouri medicine*. 2009 May-Jun;106(3):177-82.

Lewis K. China's counterfeit medicine trade booming. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009 Nov 10;181(10): E237-8.

Liang BA, Mackey TK. Sexual medicine: Online risks to health--the problem of counterfeit drugs. *Nature reviews Urology*. 2012 Sep;9(9):480-2.

Liang BA. Fade to black: importation and counterfeit drugs. *American journal of law & medicine*. 2006;32(2-3):279-323.

Lin BL, Zhao ZX, Chong YT, Li JG, Zuo X, Tao Y, et al. Venous diethylene glycol poisoning in patients with preexisting severe liver disease in China. *World journal of gastroenterology*. 2008 May 28;14(20):3236-41.

Mackey TK, Liang BA. The global counterfeit drug trade: patient safety and public health risks. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2011 Nov;100(11):4571-9.

Manchester A. Counterfeit medicines kill. *Nursing New Zealand*. 2005 Apr;11(3):10.

Marini RD, Rozet E, Montes ML, Rohrbasser C, Roht S, Rheme D, et al. Reliable low-cost capillary electrophoresis device for drug quality control and counterfeit medicines. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2010 Dec 15;53(5):1278-87.

Martucci HFH, Ingle EA, Hunter MD, Rodda LN. Distribution of furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. *Forensic Sci Int*. 2018;283:e13-e17.

Moken MC. Fake Pharmaceuticals: How They and Relevant Legislation or Lack Thereof Contribute to Consistently High and Increasing Drug Prices. *Am. J L & Med*. 2003; 29:525-42.

Mukhopadhyay R. The hunt for counterfeit medicine. Drugs manufactured by counterfeiters are infiltrating markets worldwide. Investigators are harnessing a variety of analytical techniques to catch as many of the fakes as they can. *Analytical chemistry*. 2007 Apr 01;79(7):2622-7.

Newton PN, Green MD, Fernandez FM, Day NP, White NJ. Counterfeit anti-infective drugs. *The Lancet Infectious diseases*. 2006 Sep;6(9):602-13.

Newton PN, Green MD, Fernandez FM. Impact of poor-quality medicines in the 'developing' world. *Trends in pharmacological sciences*. 2010 Mar;31(3):99-101.

Newton PN, McGready R, Fernandez F, Green MD, Sunjio M, Bruneton C, et al. Manslaughter by fake artesunate in Asia--will Africa be next? *PLoS Med*. 2006 Jun;3(6):e197.

Newton PN, Taberner P, Dwivedi P, Culzoni MJ, Monge ME, Swamidoss I, et al. Falsified medicines in Africa: all talk, no action. *Lancet Glob Health*. 2014 Sep;2(9):E509-E10.

Nissan R, Poperno A, Stein GY, Shapira B, Fuchs S, Berkovitz R, et al. A Case of Hepatotoxicity Induced by Adulterated "Tiger King", a Chinese Herbal Medicine Containing Sildenafil. *Current drug safety*. 2016;11(2):184-8.

Nsimba SE. Problems associated with substandard and counterfeit drugs in developing countries: a review article on global implications of counterfeit drugs in the era of antiretroviral (ARVs) drugs in a free market economy. *East African journal of public health*. 2008 Dec;5(3):205-10.

O'Brien KL, Selanikio JD, Hecdivert C, Placide MF, Louis M, Barr DB, et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. Acute Renal Failure Investigation Team. *Jama*. 1998 Apr 15;279(15):1175-80.

Okuonghae HO, Ighogboja IS, Lawson JO, Nwana EJ. Diethylene glycol poisoning in Nigerian children. *Annals of tropical paediatrics*. 1992;12(3):235-8.

Oshikoya KA, Senbanjo IO. Providing safe medicines for children in Nigeria: The impediments and remedies. *Annals of African medicine*. 2010 Oct-Dec;9(4):203-12.

Otte WM, van Diessen E, van Eijsden P, van der Maas F, Patsalos PN, Newton PN, et al. Counterfeit antiepileptic drugs threaten community services in Guinea-Bissau and Nigeria. *The Lancet Neurology*. 2015 Nov;14(11):1075-6.

Pandya SK. Letter from Bombay. An unmitigated tragedy. *Bmj*. 1988 Jul 09;297(6641):117-9.

Peyraud N, Rafael F, Parker LA, Quere M, Alcoba G, Korff C, et al. An epidemic of dystonic reactions in central Africa. *Lancet Glob Health*. 2017 Feb;5(2): e137-e8.

PSI. Counterfeit Situation. Available from: <http://www.psi-inc.org/counterfeitsituation.cfm>. Last accessed on 28 March 2017.

Rashid EAMA, El-Mahdy NM, Kharoub HS, Gouda AS, ElNabarawy NA, Mégarbane B. Iatrogenic Botulism Outbreak in Egypt due to a Counterfeit Botulinum Toxin A Preparation - A Descriptive Series of Patient Features and Outcome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123 (5):622-627.

Rassool GH. Current issues and forthcoming events. 2004 Aug; 47(3): 343-346.

Reidenberg MM, Conner BA. Counterfeit and substandard drugs. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001 Apr;69(4):189-93.

Rentz ED, Lewis L, Mujica OJ, Barr DB, Schier JG, Weerasekera G, et al. Outbreak of acute renal failure in Panama in 2006: a case-control study. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008 Oct;86(10):749-56.

Reynolds L, McKee M. Organised crime and the efforts to combat it: a concern for public health. *Global Health*. 2010 Nov 15; 6:21.

Roger B, Boateng K. Bad medicine in the market. *World hospitals and health services: the official journal of the International Hospital Federation*. 2007;43(3):17-21.

Seiter A. Health and economic consequences of counterfeit drugs. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2009 Jun;85(6):576-8.

Singh J DA, Khare S, Dubey NK, Harit AK, Jain NK, et al. Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, India, 1998. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(2):88-95.

Stearn DW. Deterring the importation of counterfeit pharmaceutical products. *Food and drug law journal*. 2004;59(4):537-61.

Stewart MW, Narayanan R, Gupta V, Rosenfeld PJ, Martin DF, Chakravarthy U. Counterfeit Avastin in India: Punish the Criminals, Not the Patients. *American journal of ophthalmology*. 2016 Oct; 170:228-31.

Stoneman A, Simon S, Trahan J. Counterfeit medications: impurities in the american drug supply. *Journal of midwifery & women's health*. 2011 Nov-Dec;56(6):636-8.

Sugita M, Miyakawa M. Economic analysis of use of counterfeit drugs: health impairment risk of counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitor taken as an example. *Environmental health and preventive medicine*. 2010 Jul;15(4):244-51.

Sun X, Xu X, Zhang X. Counterfeit bevacizumab and endophthalmitis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(4):378-9.

Teichman PG. Helping your patients avoid counterfeit medicines. *Family practice management*. 2007 Mar;14(3):33-5.

ten Ham M. Counterfeit drugs: implications for health. *Adverse drug reactions and toxicological reviews*. 1992 Spring;11(1):59-65.

ten Ham M. Health risks of counterfeit pharmaceuticals. *Drug safety*. 2003;26(14):991-7.

The Lancet Correspondance. Bogus Medicine in the United States. *The Lancet*. 1924;203(5236):47.

Torrie J, Cumin D, Sheridan J, Merry AF. Fake and expired medications in simulation-based education: an underappreciated risk to patient safety. *BMJ quality & safety*. 2016 Dec;25(12):917-20.

US-FDA. Counterfeit drugs questions and answers. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm169898.htm>. Last accessed on 28 March 2017.

US-FDA. Counterfeit Medicine. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/CounterfeitMedicine/>. Last accessed on 28 March 2017.

Vallersnes OM, Lund C, Duns AK, Netland H, Rasmussen IA. Epidemic of poisoning caused by scopolamine disguised as Rohypnol (TM) tablets. *Clin Toxicol*. 2009 Nov;47(9):889-93.

Vastag B. Alarm sounded on fake, tainted drugs: some wholesalers are a weak link in a dangerous chain. *Jama*. 2003 Aug 27;290(8):1015-6.

Venhuis BJ, de Voogt P, Emke E, Causanilles A, Keizers PH. Success of rogue online pharmacies: sewage study of sildenafil in the Netherlands. *Bmj*. 2014 Jul 02;349: g4317.

Vo KT, van Wijk XM, Lynch KL, Wu AH, Smollin CG. Counterfeit Norco Poisoning Outbreak - San Francisco Bay Area, California, March 25-April 5, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Apr 29;65(16):420-3.

Wang F, Yu S, Liu K, Chen FE, Song Z, Zhang X, et al. Acute intraocular inflammation caused by endotoxin after intravitreal injection of counterfeit bevacizumab in Shanghai, China. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120(2):355-61.

Wertheimer AI, Chaney NM, Santella T. Counterfeit pharmaceuticals: current status and future projections. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*. 2003 Nov-Dec;43(6):710-7; quiz 7-8.

Wertheimer AI, Norris J. Safeguarding against substandard/counterfeit drugs: mitigating a macroeconomic pandemic. *Research in social & administrative pharmacy: RSAP*. 2009 Mar;5(1):4-16.

Wertheimer AI, Santella TM. Counterfeit drugs: defining the problem and finding solutions. *Expert opinion on drug safety*. 2005 Jul;4(4):619-22.

WHO. Counterfeit medicines: an update on estimates-2006. Available from: <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/TheNewEstimatesCounterfeit.pdf>. Last accessed on 28 March 2017.

WHO. Definitions of SSFFC Medical Products. Available from: <http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/definitions/en/>. Last accessed on 28 March 2017.

WHO. Growing threat from counterfeit medicines. Bull World Health Organ. 2010 Apr;88(4):247-8.

WHO. Substandard, spurious, falsely labelled, falsified and counterfeit (SSFFC) medical products. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/>. Last accessed on 28 March 2017.

World Bank. Country and Lending Groups. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>. Last accessed on 28 March 2017.

Ziance RJ. Roles for pharmacy in combatting counterfeit drugs. Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA. 2008 Jul-Aug;48(4):e71-88; quiz e9-91.

インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分同定

分担研究者 前川京子 (同志社女子大学薬学部)
研究協力者 高橋知里 (同志社女子大学薬学部)
研究協力者 佐々木瑞紀 (同志社女子大学薬学部)

研究要旨

【目的】偽造医薬品とは、同一性や起源について故意に偽表示がされた医薬品であり、本邦でもその流通及び健康被害が報告されている。当研究室では、以前にインターネットの個人輸入代行サイトを介して購入した抗肥満薬 Zenigal を高速液体クロマトグラフ (HPLC) / 紫外吸光光度計により分析し、本医薬品が表示有効成分であるオルリスタットを含有しない偽造医薬品であることを明らかにした。一方で、本医薬品には強い UV225 nm に吸収をもつピークが存在し、オルリスタット以外の未知成分が含有されている可能性が示された。今回、本医薬品を質量分析計 (MS) により分析し、未知の含有成分を同定することを目的とした。

【方法】Zenigal の 1 カプセルの内容物にメタノールを加えて攪拌後、上清を分取した。一部は、さらに陽イオン交換ポリマーにより固相抽出を行った後、HPLC トリプル四重極型 MS を用いた Q3 スキャンにより含有成分を探索した。強度の高いピークのプロダクトイオンスキャンを行い、得られたフラグメントイオンのスペクトルパターンを公共データベースを用いて検索した。検索結果のうち、一致度が高い候補化合物の標準品を購入し、含有成分を同定した。また、選択反応モニタリング法による定量系を構築し、1 カプセルあたりの含有量を算出した。

【結論】Q3 スキャンにより m/z 152、280 のピークを検出し、 m/z 280 のピークは本薬には含有表示がない抗肥満作用を有するシブトラミンの可能性が示唆された。シブトラミン標準品と比較し、保持時間及びフラグメントイオンのスペクトルパターンの一致を確認した。1 カプセル中のシブトラミン含有量を定量したところ、635 ng/1 カプセルであった。 m/z 152 のピーク同定には至らなかった。

【考察】今回、インターネットで入手可能な抗肥満薬に、表示成分を含有せず、表示成分以外の有効成分を含む偽造医薬品を認めた。LC/MS は、偽造が疑われる医薬品中の未知含有成分を同定・定量する有用な手段であるといえる。

A. 研究目的

偽造医薬品とは、「同一性や起源について偽表示がされた医薬品」と定義されており、記

載されている成分と異なる成分が含まれているものや、有効成分が含まれていないもの、有効成分が不足または過剰なものが存

在する。かつては、外観から偽造が判断できるものもあったが、現在は、偽造技術の高度化や組織的な犯罪集団の関与により巧妙化し、容易に判別することができないようになっている。

偽造医薬品の流通は開発途上国市場に限ったものでなく、インターネットを利用した個人輸入により処方箋医薬品や未承認医薬品を自己責任のもとで容易に入手できるようになったことから、本邦も含め世界中に流通している。それらの多くは流通経路が不明であり、偽造医薬品や未承認薬、誤った情報も混入している。

さらに、偽造品は医薬品だけとは限らず、サプリメントもその対象である。インターネットの普及に伴ってサプリメントの流通は急速に広まり、世界各国で様々なサプリメントが流通している。

H21 年度に、個人輸入を代行しているインターネット上の web サイトから、「やせ薬」や「ダイエット薬」を標榜している製品を購入し調査した結果、インドの製造会社より購入した「Zenigal」に表示有効成分であるオルリスタットが含有されておらず、別の未知成分が含有されている可能性が示唆された[1]。そこで、本研究では、「Zenigal」に含有されている未知成分の同定を LC/MS を用いて行うことを目的とした。

B. 研究方法

B-1. 未知成分の同定

Zenigal のカプセルから、内容物の全量を取り出し、秤量後、20 mg/mL となるようにメタノール (MeOH) を加え、1 時間 vortex した。遠心(3000 rpm, 3 min)により分取した上清を適宜希釈して、試料溶液とした。

Norephedrine-d3 標準品 (シグマアルドリッチジャパン合同会社) 及びシブトラミン標準品 (富士フィルム和光純薬株式会社) を MeOH に溶解し、0.5 ~ 1.0 mg/mL の標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液を、LCMS-8040 (SHIMADZU) を用い、下記に示す条件で分析した。

<HPLC 条件>

移動相 : (A) 10 mM ギ酸アンモニウム

(B) 100% アセトニトリル

カラム : Shim-Pack, FC-ODS 3 μ m, 75 \times 2.0 mm

注入量 : 10 μ L

流量 : 0.3 mL/min

タイムプログラム : 0-15 min : 5-85% B, 15-20 min : 85% B, 20-20.1 min : 85-5% B, 20.1 -25 min : 5% B

カラムオープン : 40

PDA : 190-800 nm

<MS 条件>

イオン化法 : エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法

測定モード : positive ion mode Q3 scan, negative ion mode Q3 scan, single ion monitoring (SIM), product ion scan, multiple reaction monitoring (MRM)

インタフェース電圧 : +4.5 kV (チューニングファイル値)

DL 温度 : 250

ブロックヒーター温度 : 400

B-2 シブトラミンの定量

シブトラミン標準品 (富士フィルム和光純薬株式会社) を MeOH に溶解し、5, 10, 20, 50, 100, 200 ng/mL 溶液を調製し、検量線作成用標準溶液とした。Quality Control (QC)

溶液として、シブトラミン 75 ng/mL MeOH 溶液を調整した。Zenigal のカプセル 10 個それぞれから、内容物の全量を取り出し、秤量後、20 mg/mL となるように MeOH を加え、1 時間 vortex した。遠心 (3000 rpm、3 min) により分取した上清を 2 倍希釈して、試料溶液とした。逆相-強陽イオン交換ポリマーである OASIS MCX カートリッジ (60 mg, waters) に MeOH 2 mL、精製水 2 mL、HCl (1 1000) 2 mL を順次通して、コンディショニングを行った。上記の標準溶液、QC 溶液、及び試料溶液を HCl (1 1000) で 2 倍希釈した後、2 mL ずつ負荷した。次に HCl (1 1000) 2 mL、MeOH 2 mL で MCX カートリッジを洗浄し、2% アンモニア MeOH 溶液 2 mL で溶出した。試料溶液及び標準溶液を、LCMS-8040 (SHIMADZU) を用い、MRM 法 (280.0>125.05) により分析した。HPLC 条件、及び MS 条件は B-1 に示す条件と同様とした。標準溶液から得た検量線を用いて、試料溶液のシブトラミンのピーク面積値から試料溶液に含まれるシブトラミンの濃度を求め、1 カプセルあたりのシブトラミン含有量を算出した。真度は、QC 溶液を試料溶液と同様に処理した試料から算出した。回収率は、固相抽出の有無で、QC 試料の area 値を比較して算出した。

C. 研究結果

C-1. 未知成分の同定

Zenigal の MeOH 抽出サンプルを positive ion mode により Q3 scan を行った結果、主要な 4 種の未知成分のピーク (m/z 152, 212, 228, 280) を認めた (図 1)。Zenigal の MeOH 抽出サンプルを negative ion mode により Q3 scan を行った結果、主要な 4 種の未知成分

のピーク (m/z 150, 208, 222, 283) を認めた (図 2)。positive ion mode における m/z 152 のピークと negative ion mode における m/z 150 のピークの保持時間は一致しており、分子量 151 の化合物 (未知成分) の存在が示唆された。m/z 152 の product ion scan におけるフラグメントイオンパターンを公共データベースで検索した結果、ノルエフェドリンの可能性が推定された。しかし、ノルエフェドリン標準品と未知成分のピークを比較した結果、保持時間が異なり、未知成分はノルエフェドリンではないことが判明した (図 3)。

m/z 280 (未知成分) のマススペクトルおよび product ion scan のフラグメントイオンパターンを公共データベースで検索した結果、シブトラミンの可能性が推定された。シブトラミン標準品と未知成分のピークを比較した結果、未知成分はシブトラミンであることが判明した (図 4)。

C-2. シブトラミンの定量

Q3 スキャンの結果 (図 1、図 2) から、Zenigal の MeOH 溶液には、多種類の成分が含まれることが示唆されたため、シブトラミンを定量するにあたり、MS 分析の前処理として固相抽出によりシブトラミンを特異的に抽出することとした。平間らの論文[2]を参照し、逆相-強陽イオン交換ポリマーを用いた固相抽出により、塩基性医薬品であるシブトラミンが効果的に抽出された。QC 試料を本法により抽出し、回収率を求めたところ、89.7%であった。また、5-200 ng/mL の希釈系列のシブトラミン標準溶液を抽出し、LC-MS により分析したところ $r^2 = 0.9998$ の検量線を得た (図 5)。また、QC

試料から得た真度は 95.1%であった。

試験を実施した Zenigal 10 カプセル (No. 1 ~ No. 10) すべてにシブトラミンが含まれていた。1 カプセル中に含まれるシブトラミンを定量したところ、含有量は、1 カプセルあたり、499 ng から 942 ng の範囲にあり、平均で 1 カプセルあたり、635 ng のシブトラミンを含有していた (表 1)。

D. 考察

インターネットで入手可能な抗肥満薬 Zenigal に含まれる未知含有成分の同定を行ったところ、Zenigal 1 カプセルには、表示有効成分のオルリスタットが含まれておらず、シブトラミンが含まれていることが判明した。定量結果より、Zenigal に含有されるシブトラミンは肥満症の治療薬として使用される場合の用量 (10-15 mg/day) と比べると、微量であり、瘦身効果が得られるほどの量ではないと考えられる。また、シブトラミン含有量にはばらつきが見られた。混入の経緯は不明であるが、非常に微量なシブトラミンが含まれていたことから、製造ライン中のコンタミネーションである可能性も考えられる。一方、UV 225 nm に強い吸収を持つ未知物質、及び LC/MS の Q3 スキャンで見出した未知物質ピーク、
、
~ の同定には至らなかった。これらの未知物質の同定には、精密質量の取得や、ピークの分取後の NMR スペクトルの解析が有効と考える。

E. 結論

今回、インターネットで入手可能な抗肥満薬に、表示成分を含まず、表示成分以外の有効成分を含む偽造医薬品を認めた。

LC/MS は、偽造が疑われる医薬品中の未知含有成分を同定・定量する有用な手段であるといえる。

F. 引用文献

1. Kimura et al., BMJ Open. 2012;2(3). e000854
2. 平間祐志、兼俊明夫. 道衛研所報 Rep. Hokkaido Inst. Pub. Health, 57, 57-60 (2007)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 佐々木 瑞紀, 高橋 知里, 吉田 直子, 谷本 剛, 木村 和子, 前川 京子. 個人輸入した抗肥満薬の非表示有効成分の分析, 日本薬学会第 139 年会 (2019.3, 千葉)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

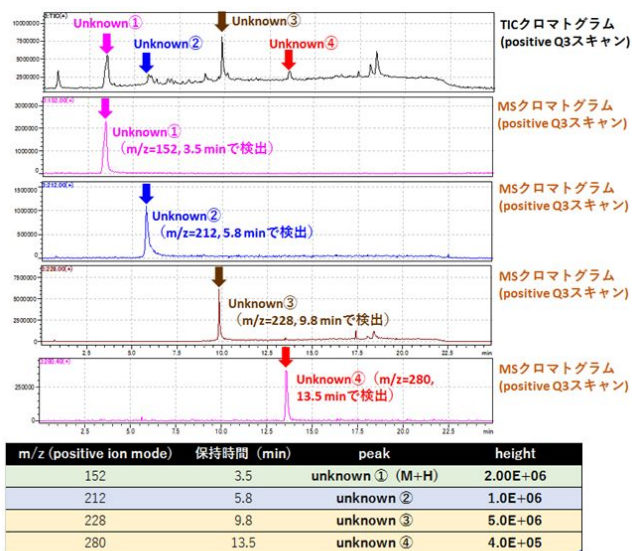


図1、Zenigalに含まれる未知成分ピークの検出 (Positive Q3 scan)

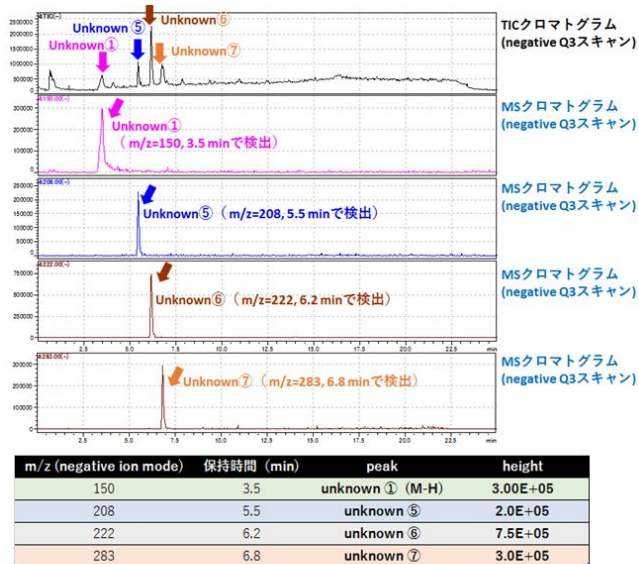


図2、Zenigalに含まれる未知成分ピークの検出 (Negative Q3 scan)

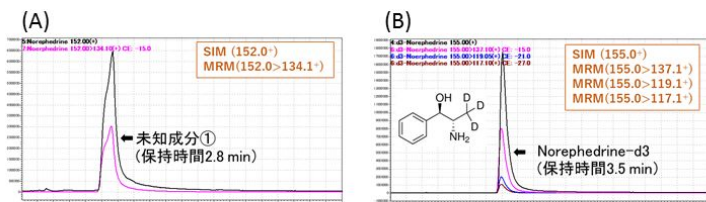


図3、Zenigalに含まれる未知成分① (A)とnorephedrine標準品(B)のMRMクロマトグラムの比較

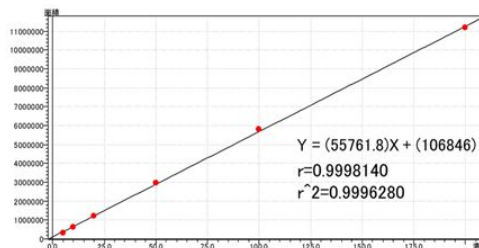


図5、Sibutramine標準品の検量線

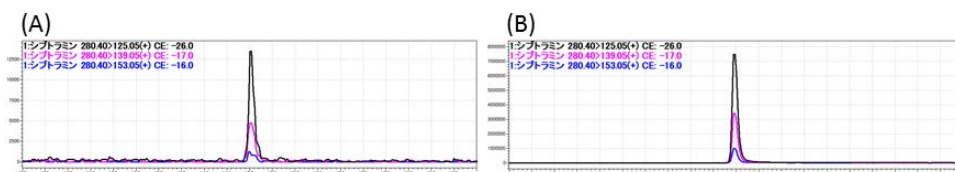


図4、Zenigalに含まれる未知成分④ (A)とsibutramine標準品(B)のMRMクロマトグラムの比較

表1、Zenigalに含まれるsibutramineの定量

Sample	カプセルの内容量(mg)	シブトラミン含有量(ng)
Zenigal No.1	138.72	564.28
Zenigal No.2	142.68	590.71
Zenigal No.3	146.28	554.38
Zenigal No.4	146.22	499.12
Zenigal No.5	139.10	942.07
Zenigal No.6	145.70	619.17
Zenigal No.7	154.47	551.16
Zenigal No.8	149.45	712.47
Zenigal No.9	145.03	662.17
Zenigal No.10	146.29	656.59
平均	145.39	635.21
標準偏差	4.63	125.04

個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と テラヘルツ波分光分析の応用

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薬学系)

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不良品鑑別におけるテラヘルツ波分光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、製品の真正性、製造販売業者や製品および発送業者の合法性調査と、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、テラヘルツ (THz) 波分光分析を行った。対照として、日本正規流通品のメトグルコ®500mg 錠を用いた。

【結果】入手したサンプルについて、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%) は回答を得られなかった。製造国での合法性について、質問票への回答がなし。発送業者の合法性調査について、どの国からも質問票への回答は得られていなかったが、台湾当局のメール返信から、台湾の発送業者は免許を持っていないことが確認された。USP に準拠した品質試験の結果、6 サンプル (15%) が不適合となった。テラヘルツ波分光分析の結果、全ての個人輸入したメトホルミン錠と正規品の吸収係数、誘電率、誘電損失、屈折率に差が認められなかった。

【考察】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。THz 波分光分析では、個人輸入したメトホルミン錠の品質不良品鑑別が難しいと考えられた。

【結論】本研究では経口糖尿病薬の品質不良品の国内流入の可能性が認められた。消費者が安易に個人輸入を行わないよう、情報提供や注意喚起する必要がある。

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真正性と品質を明らかにすること並びに不良品・偽造品鑑別におけるテラヘルツ波分光分析法の導入可能性の検討を目的とした。

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

サイト検索の結果、ほとんどのサイトで普通錠 500 mg 錠が販売されており、また国内承認規格のうち 500 mg が最大であることから購入する規格は 500 mg とし、品質不

良品の存在が指摘されている徐放錠 500 mg、750 mg および 1000 mg も購入した。

B-2. 製造販売業者に対する真正性調査

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

B-3. 製造国の合法性調査

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

B-4. 発送国と発送業者の実態調査

製品の発送業者の所在国の薬事規制当局に対して、発送された製品の製造販売の承認、発送業者の許可の有無、インターネットを介した医薬品の輸出入に関する規制等を記載した質問票を送付し、回答を依頼した。

B-5. 品質試験

B-5-1. 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
- 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-5-2. 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。

B-6. テラヘルツ波分光分析

B-6-1.分析対象

インターネットを介して個人輸入した 33 サンプルの 500mg メトホルミン錠を研究対象とした。比較対象は日本正規流通品のメトグルコ®500mg とし、個人輸入により入手した製品と比較した。

B-6-2.分析装置

THz 波減衰全反射分光分析装置(C12068, 浜松ホトニクス株式会社)を用いて測定した。

分析対象にテラヘルツ波を照射し、分析対象との相互作用によるテラヘルツ波の反射率の減衰を測定する。

B-6-3.試料の前処理

200mL メスフラスコに錠剤 1 錠および蒸留水を適量入れ、5 分毎に転倒攪拌。

10 分後に蒸留水を加え 200mL にメスアップし、5 分毎に転倒攪拌。

20 分後に懸濁液を 300 μ L 測りとり、吸収係数、誘電率、誘電損失、屈折率を測定。

B-6-4.解析

日本正規流通品のメトグルコ®500mg の 10 回に測定値の差(誤差範囲の検証)を比較対象とし、各サンプルの測定値からメトグルコ®500mg の測定値を差し引くことで、差の有無を観察した。

C. 結果

C-1. 購入製品

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。

C-2.入手製品の真正性

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9月8日に会社「Apotex Pty Ltd」から回答を得た。他の会社へ、2018年4月の間に1度催促を行い、回答なし。得られた回答はいずれも真正品というものだった。

C-3.製造国へ合法性調査

本研究で入手したメトホルミンの製造販売業者の所在国であるタイ、フランス、カナダ、インドおよびイギリスの薬事規制当局に2018年9月に製造業者の許可等についての質問表を送付した。2018年11月に2度催促をしたが、2019年5月現在、どの国からも質問票への回答は得られていない。

C-4.発送国と発送業者の実態調査

発送業者の所在国である、台湾、香港、タイ、インド、シンガポール、アメリカ、マレーシアの薬事規制当局に対して2018年9月に発送業者の医薬品販売業の許可等についての質問票を送付した。

2018年11月に2度催促をしたが、2019年5月現在、どの国からも質問票への回答は得られていない。

台湾当局のメール返信から、台湾の発送業者の Chang-Shin Chen は医薬品販売業免許を持っていないことが確認された。香港当局の web ページ 2)を検索した結果、香港の発送業者の UNITED PHARMACIES (HK)LTD は医薬品販売業免許を有していることが確認された。

C-5. 品質試験

入手した製品について、品質試験の結果を Table 1 (サマリー) に示す。

C-5-1. 含量の測定

含量試験におけるそれぞれの個別データを Table2-1 に示した。

不適合だった普通錠サンプルは、二つ(21-500-C2-HK-1000)と(28-500-B1-SG-100)であり、含量はそれぞれ、 $88.38 \pm 8.71\%$ 、 $107.04 \pm 8.75\%$ であった。不適合だった徐放錠1000 mg(36-SR-1000-A9-IN-60)の含量は $116.71 \pm 16.52\%$ であった。

C-5-2. 含量均一性の測定

含量均一性試験におけるそれぞれの個別データを Table 2-1 と Table2-2 に示した。

含量均一性試験における1st stageにおいて問題のあったサンプルは2nd stageを行い、その結果を Table 2-2 に示した。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1st stageにおいて暫定不適合(interim fail)となり、1 サンプル(2.5%)が不適合(Permanent fail)となった。不適合なサンプル(36-SR-1000-A9-IN-60)は含量 >126.88 が2錠あり、AV値は54.85であった。1st stageにおいて暫定不適合だった5 サンプルのうち、2nd stageにおいて4サンプルが不適合となった。

C-5-3. 溶出試験の測定

溶出試験における 1st stage の個別データを Table 3-1 に示した。1st stage において暫定不適合になったサンプルは 2nd stage を行い、その結果を Table 3-2 に示した。

入手したメトホルミン 40 サンプルのうち、3 サンプルが 1st stage において不適合となったが、2nd stage において 1 サンプルが適合となり、2 サンプルが暫定不適合となった。

C-6. テラヘルツ波分光分析

日本流通品メトグルコについて、THz 波減衰全反射分光分析装置を用いて、10 回測定の結果を Figure1-1 に示す。入手した 33 サンプルのメトホルミン錠において、測定の結果を Figure1-2 に示す。個人輸入したメトホルミン錠では、吸収係数、誘電率、誘電損失、屈折率の全てにおいてメトグルコ 500 mg の 10 回測定の最大値と最小値(Figure1-2, 2-2, 3-2 & 4-2 黒線範囲)にあった。確認した結果と各サンプルの測定した結果に差が認められなかった。

D. 考察

D-1. 品質試験

含量試験及び含量均一性試験においてはそれぞれ 3 サンプル及び 5 サンプルが不適合になり、含量および均一性に問題がある可能性が示唆された。今回は大きな変動ではなかったものの、もし有効な血中濃度が得られずに治療効果が上がらないまま長期間服用を続けていると、血糖コントロール不良となり、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虞がある。

溶出試験においては 2 サンプル(徐放錠)が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出て、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-2. テラヘルツ波分光分析

Hz 波減衰全反射分光分析装置を用いた THz 波分光分析によりメトホルミン錠の品質不良品鑑別が困難である。

E. 結論

本研究では経口糖尿病薬の品質不良品の国内流入の可能性が認められた。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。

不良薬や偽造薬を扱う個人輸入代行業者や発送業者が横行しないよう協力していかなければならない。

F. 参考文献

- 1) 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, 國際保
健醫療.30(3):208,2015

- 2) Department of Health, The Government of
the Hong Kong Special Administrative
Region

[http://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/index.
html](http://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/index.html)

Table 1.品質試験の結果（サマリー）

ID	Sample Code	含量試験	含量均一性試験	溶出試験	anyfail
1	01-500-A1-SG-60	pass	pass	pass	pass
2	02-500-B1-SG-100	pass	pass	pass	pass
3	03-500-A2-SG-100	pass	pass	pass	pass
4	4-500-A3-TH-100	pass	pass	pass	pass
5	5-500-B2-SG-56	pass	pass	pass	pass
6	6-500-B3-SG-100	pass	pass	pass	pass
7	7-500-B3-SG-100	pass	pass	pass	pass
8	8-500-B3-SG-100	pass	pass	pass	pass
9	9-500-C1-US-100	pass	pass	pass	pass
10	10-500-B2-SG-56	pass	pass	pass	pass
11	11-500-A4-TH-100	pass	pass	pass	pass
12	12-500-B4-TH-100	pass	pass	pass	pass
13	13-500-B2-SG-112	pass	pass	pass	pass
14	14-500-B3-SG-100	pass	pass	pass	pass
15	15-500-B1-SG-100	pass	pass	pass	pass
16	16-500-B1-SG-100	pass	pass	pass	pass
17	17-500-A1-SH-60	pass	pass	pass	pass
18	18-500-A5-TW-200	pass	pass	pass	pass
19	19-500-A11-IN-200	pass	pass	pass	pass
20	20-500-B5-SG-100	pass	pass	pass	pass
21	21-500-C2-HK-1000	fail	fail	pass	fail
22	22-500-A1-HK-60	pass	pass	pass	pass
23	23-500-A12-MY-280	pass	pass	pass	pass
24	24-500-A10-MY-250	pass	pass	pass	pass
25	25-500-A3-TH-60	pass	pass	pass	pass
26	26-500-B3-SG-100	pass	pass	pass	pass
27	27-500-B2-SG-56	pass	pass	pass	pass
28	28-500-B1-SG-100	pass	pass	pass	pass
29	29-500-A1-HK-60	fail	pass	pass	fail
30	30-500-A6-TH-100	pass	pass	pass	pass
31	31-500-A3-TH-100	pass	pass	pass	pass
32	32-500-A7-SG-50	pass	pass	pass	pass
33	33-500-C3-US-100	pass	pass	pass	pass
	MTF-Extended-Release				
34	34-SR-500-C4-US-100	pass	pass	pass	pass
35	35-SR-500-A8-IN-60	pass	fail	pass	fail
36	36-SR-1000-A9-IN-60	fai	fail	fail	fail
37	37-SR-500-B6-MY-60	pass	pass	pass	pass
38	38-SR-750-C5-US-100	pass	pass	pass	pass
39	39-SR-500-C6-US-100	pass	fail	pass	fail
40	40-SR-500-B4-SG-100	pass	fail	fail	fail

Table 2-1. 含量試験および含量均一性試験の 1st stage の結果・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 Quantit y	% of	% of	AV	Judge	Reference Univ. Quantit y 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	Quantit y SD		Quantit y RCV					
1	01-500-A1-SG-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	India	94.15	94.93	93.57	98.45	101.53	93.56	95.63	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	92.69	94.84	95.60	90.61	97.98	93.26	93.99	93.88	2.05	2.19	9.55	pass	93.85	pass	
3	03-500-A2-SG-100	GLYCOMET	USV Private Limited	not listed	101.98	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	95.18	94.65	95.60	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	Apotex Pty Ltd	not listed	95.65	93.89	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	Apotex Pty Ltd	England	97.94	94.53	93.97	95.08	97.87	97.45	96.00	97.36	93.65	101.20	96.50	2.32	2.40	7.56	pass	96.50	pass	
8	8-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	not listed	97.59	95.55	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	100.66	97.65	99.00	99.84	98.45	98.31	97.00	96.83	85.00	95.69	4.51	4.65	12.62	pass	95.69	pass	
10	10-500-B2-SG-56	Metformin	Relochem Limited	England	95.95	96.74	98.72	96.93	96.73	98.26	96.19	98.95	97.71	98.12	97.33	1.02	1.05	3.82	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	101.65	100.71	101.89	1.49	1.47	3.58	pass	101.89	pass	
12	12-500-B4-TH-100	Siamformet	Siam Pharmaceutical Co.,Ltd	Thailand	97.15	97.21	95.28	94.15	97.34	94.96	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	93.65	94.99	94.57	102.01	95.26	95.90	94.08	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	Apotex Pty Ltd	England	97.39	92.23	94.99	94.68	95.86	98.36	98.82	94.22	94.09	95.15	95.58	2.06	2.16	7.87	pass	95.58	pass	
15	15-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	India	95.36	92.45	93.14	93.53	92.29	93.45	92.97	94.92	92.94	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	106.74	103.67	104.79	104.00	103.76	103.24	103.85	1.39	1.34	5.86	pass	103.85	pass	
17	17-500-A1-SH-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	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	8.89	pass	99.45	pass	
18	18-500-A5-TW-200	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	95.32	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	95.43	1.91	1.96	5.65	pass	95.43	pass	
20	20-500-B3-SG-100	GLYCOMET	USV Private Limited	India	99.15	99.92	99.16	98.53	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	METCHEK	not listed	not listed	94.89	74.37	95.46	82.20	95.32	96.36	74.15	85.08	91.83	93.37	88.38	8.71	9.65	31.01	fail	88.38	fail	
22	22-500-A1-HK-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	India	99.12	100.66	105.01	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 500	MEDICHEMIE LTD.	not listed	98.48	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-80	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	98.68	95.92	95.69	91.69	92.74	100.55	90.25	96.89	97.45	101.65	96.25	3.75	3.90	11.26	pass	96.25	pass	
26	26-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	not listed	94.30	96.66	97.14	95.31	95.07	98.44	98.90	96.14	96.65	95.92	96.45	1.44	1.50	5.51	pass	96.45	pass	
27	27-500-B2-SG-56	Metformin	Relochem Limited	England	96.53	88.18	90.77	96.70	96.26	97.53	101.64	96.40	94.95	101.38	96.24	4.21	4.37	12.36	pass	96.24	pass	
28	28-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	India	95.33	94.45	95.63	95.91	97.20	92.47	93.65	96.81	98.14	97.89	95.67	1.84	1.92	7.06	pass	95.67	pass	
29	29-500-A1-HK-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	India	110.82	107.55	105.34	107.37	103.26	110.57	106.68	105.84	103.32	110.09	107.04	2.75	2.57	12.14	pass	107.04	fail	
30	30-500-A6-TH-100	Metformin	Medic Pharma	not listed	97.44	100.20	100.14	100.59	96.78	98.28	101.61	100.60	96.67	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-50	メトホルミン塩酸塩錠500mg	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	95.38	94.98	94.48	95.95	94.78	96.90	98.54	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	Apotex 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	4.68	13.29	pass	96.51	pass	
35	35-SR-500-A8-IN-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	India	105.02	103.42	122.22	100.42	107.18	112.65	104.82	103.97	104.38	102.25	106.83	8.37	5.98	20.43	fail	106.83	pass	
36	36-SR-1000-A9-IN-80	Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets, U	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	India	111.03	118.19	102.71	140.50	150.65	106.78	109.30	115.03	98.55	114.19	116.71	16.52	14.15	54.65	fail	116.71	fail	
37	37-SR-500-B6-MY-80	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	110.20	109.84	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, U	WATSON PHARMA PRIVATE LIMITED	India	100.40	85.01	90.55	102.64	121.19	101.83	102.59	104.99	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	102.58	104.34	2.81	2.70	9.59	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 2-2. 含量均一性試験の 2nd stage の結果

ID	Sample Code	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	% of Quantity Tablet 4	% of Quantity Tablet 5	% of Quantity Tablet 6	% of Quantity Tablet 7	% of Quantity Tablet 8	% of Quantity Tablet 9	% of Quantity Tablet 10	% of Quantity Tablet 11	% of Quantity Tablet 12	% of Quantity Tablet 13	% of Quantity Tablet 14	% of Quantity Tablet 15	% of Quantity Tablet 16	% of Quantity Tablet 17	% of Quantity Tablet 18	% of Quantity Tablet 19	% of Quantity Tablet 20	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	AV	Judge	Kanazawa Univ. Quantity test (10 tabs)	Judge
1	8-500-B3-SG-100	95.1	95.5	96.3	96.2	98.2	99.4	100.3	96.7	101.2	95.8	99.5	98.9	93.6	95.0	98.5	97.3	96.5	96.1	100.4	99.9	97.4	5.23	5.38	13.7	pass	97.5	pass
	MTF-Extended -Release																											
35	35-SR-500-A8-IN-60	96.9	93.8	96.1	97.0	98.7	98.9	97.5	99.7	99.5	96.1	104.4	106.5	103.7	102.9	108.4	106.5	104.0	109.5	111.9	106.2	104.3	5.8	5.5	16.6	fail	104.3	pass
38	38-SR-750-C5-US-100	98.8	92.5	83.7	88.3	84.6	98.7	100.9	90.9	91.1	81.0	100.4	89.6	110.0	112.5	115.7	90.9	116.0	106.1	109.7	113.0	100.5	8.7	8.6	21.1	fail	100.5	pass
40	40-SR-500-B4-SG-100	104.9	105.2	98.4	107.7	104.5	98.0	100.6	105.4	101.5	93.9	107.6	106.4	123.8	107.5	112.7	110.5	111.7	108.5	107.2	99.3	99.2	7.47	7.77	23.0	fail	99.19	pass

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail

Table 3-1. 溶出試験の 1st stage の結果 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 Quant/ Tablet 3	% of Quant/ Tablet 4	% of Quant/ Tablet 5	% of Quant/ Tablet 6	Mean % Quant/	% of Quant/	% of Quant/ %CV	Unit
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	Dras 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	Rolochem 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	105.24	99.37	102.15	102.15	2.10	2.05	pass
12	12-300-B4-TH-100	Siamformet	Siam Pharmaceutical Co.,Ltd		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	Rolochem 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	95.33	96.62	93.87	95.39	2.64	2.77	pass
15	15-300-B3-SG-100	ZOMET	Dras Pharmaceuticals Ltd	India	99.33	98.27	96.24	96.20	99.78	100.62	98.41	1.85	1.88	pass
16	16-300-B1-SG-100	ZOMET	Dras 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	GLYCIPHAGE	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	99.00	98.45	103.95	123.99	116.98	106.73	11.09	10.39	pass
19	19-300-A11-BN-200	Oramet-500	CPLA 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	India	101.16	99.41	99.80	100.17	100.02	99.47	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	103.89	103.12	102.23	1.82	1.78	pass
22	22-300-A1-HK-80	GLYCIPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	101.96	102.91	102.68	102.65	104.93	107.80	103.82	1.19	2.11	pass
23	23-300-A12-MY-280	Glucophage	Merck Sante S.A.S	not listed	102.59	105.31	112.96	98.52	107.12	106.54	105.49	4.80	4.55	pass
24	24-300-A10-MY-250	Metformin HQ BP 500	MEDOCHEM LTD.	not listed	99.08	97.40	not listed	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	not listed	93.51	105.59	101.65	99.57	3.98	4.00	pass
27	27-300-B2-SG-98	Metformin	Rolochem Limited	England	104.29	100.84	96.59	95.94	98.05	101.26	99.49	3.20	3.21	pass
28	28-300-B1-SG-100	ZOMET	Dras 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	GLYCIPHAGE	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	Medico 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-90	メトホルミン塩酸塩錠500mg 東和薬品株式会社		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	Theritage Pharmaceuticals Inc	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)	chloride 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-BN-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-BN-80(3hr)	GLYCIPHAGE	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-BN-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-BJ-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-BJ-80(3hr)				47.56	51.25	50.49	46.83	50.48	48.90	49.25	1.78	3.62	pass
36	36-SR-1000-A9-BJ-80(10hr)	chloride Extended-Release	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	88.47	100.00	109.79	88.44	86.96	87.25	93.48	9.39	10.04	fail
36	36-SR-1000-A9-BJ-80(10hr)				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-C3-US-100(1hr)				30.12	30.07	29.42	31.32	29.20	32.86	30.50	1.37	4.49	pass
38	38-SR-750-C3-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-C3-US-100(10hr)	chloride 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-C3-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)				56.04	69.96	67.19	66.60	66.84	56.84	63.91	5.92	9.26	pass
39	39-SR-300-C8-US-100(10hr)	chloride Extended-Release	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	India	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)	Metzmail	Dr.REDDY'S LABORATORIES LTD.	India	68.62	67.82	67.98	66.70	65.83	66.09	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

Table 3-2. 溶出試験の 2nd stage の結果

No.	Sample Code	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	% of Quantity Tablet 4	% of Quantity Tablet 5	% of Quantity Tablet 6	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity MDV	Judge
36	36-SR-1000-A9-IN-60(1hr)	30.96	30.97	31.70	31.89	31.18	36.88	33.03	1.62	4.95	pass
	36-SR-1000-A9-IN-60(2hr)	46.83	47.84	47.60	50.04	49.26	50.06	48.92	1.18	3.22	pass
	36-SR-1000-A9-IN-60(6hr)	83.83	83.29	84.85	85.03	83.82	81.47	88.60	5.34	5.79	fail
	36-SR-1000-A9-IN-60(10hr)	90.31	96.49	89.12	97.57	97.32	97.99	96.23	3.85	4.00	pass
40	40-SR-500-B4-SG-100(1hr)	36.34	37.77	37.98	36.53	37.98	36.04	37.24	1.42	3.82	pass
	40-SR-500-B4-SG-100(3hr)	66.43	67.65	69.97	65.96	69.17	68.50	67.02	2.46	3.68	fail
	40-SR-500-B4-SG-100(10hr)	97.76	95.82	100.78	96.56	94.04	97.28	97.84	2.20	2.25	pass

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail

Fig1. テラヘルツ波分光分析結果

Fig.1-1 メトグルコ[®] 500mg の 10 回測定 of 吸光係数の差

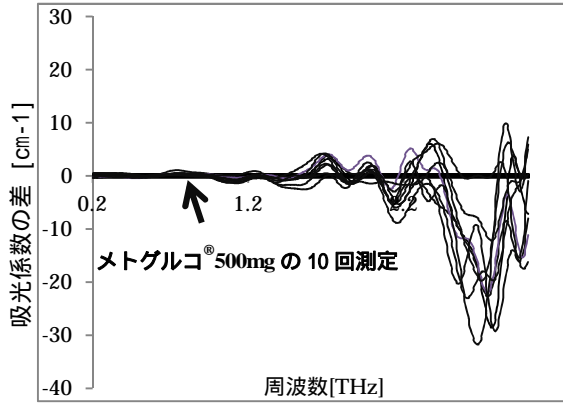


Fig.1-2 (個人輸入メトホルミン各サンプルの吸光係数) - (メトグルコ[®]500mg の吸光係数)

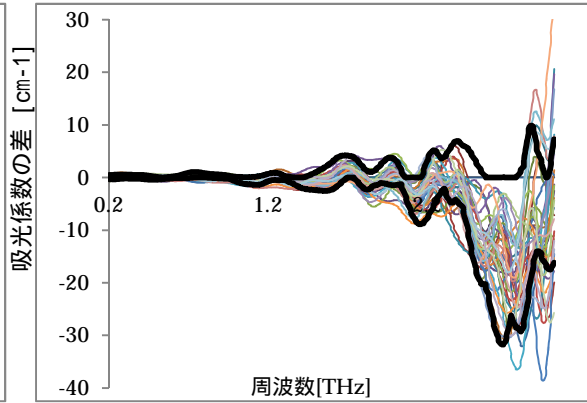


Fig.2-1 メトグルコ[®] 500mg の 10 回測定 of 誘電率の差

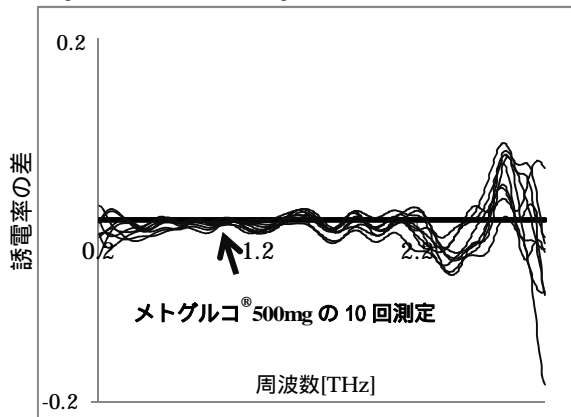


Fig 2-2 (各サンプルの誘電率) - (メトグルコ[®]500mg の誘電率)

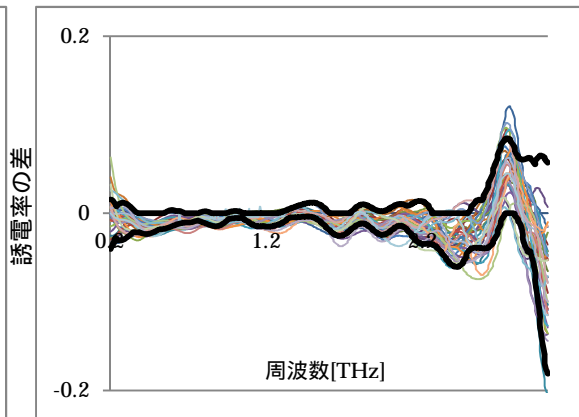


Fig 3-1 メトグルコ[®] 500mg の 10 回測定 of 誘電損失

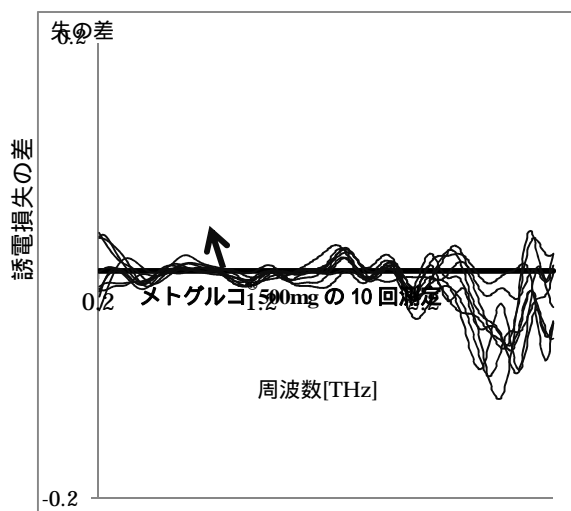


Fig 3-2 (各サンプルの誘電損失) - (メトグルコ[®]500mg の誘電損失)

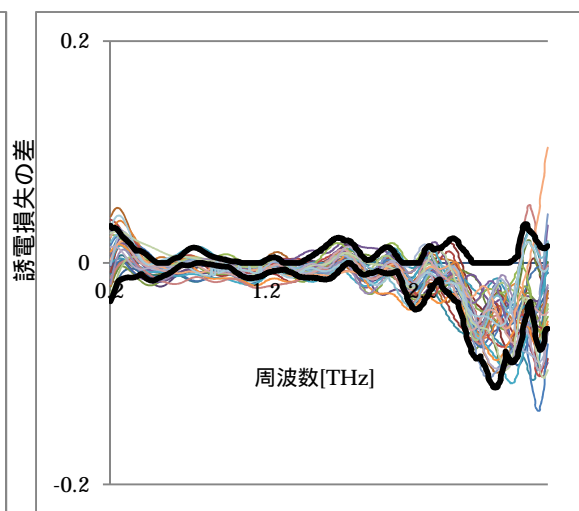
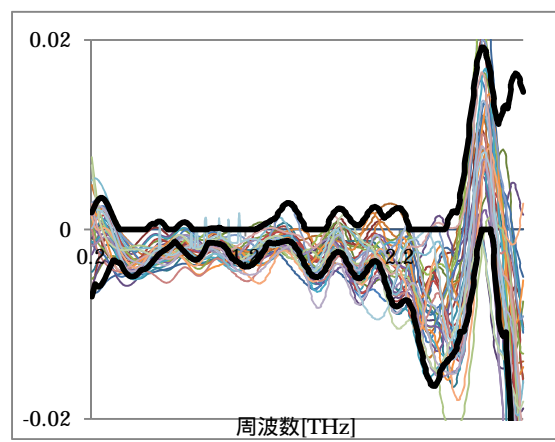
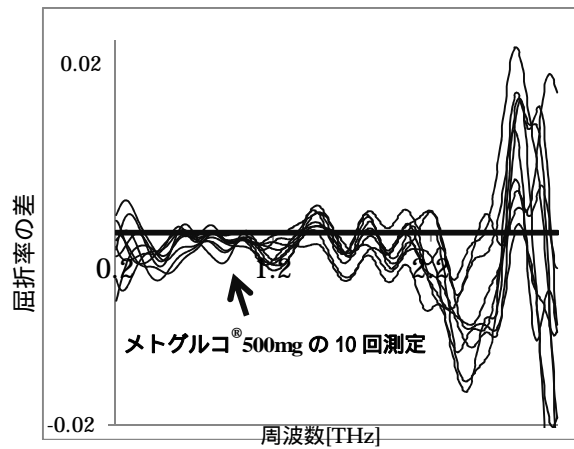


Fig 4-1 メトグルコ[®] 500mg の 10 回測定 の 屈折率 の 差 Fig 4-2 (各サンプルの屈折率) - (メトグルコ[®]500mg の屈折率)



個人輸入アモキシシリン/クラブラン酸配合剤の保健衛生調査

分担研究者 吉田直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

研究協力者 高島苑子 (金沢大学医薬保健学域薬学類)

研究要旨

【目的】個人輸入される医薬品の中に品質不良品や偽造品が存在していることが確認されており、また、過去の研究ではカンボジアで流通しているアモキシシリン/クラブラン酸配合剤に品質不良品が存在することが指摘された。クラブラン酸カリウムは吸湿性が高く、また高温によっても分解するため、流通過程での品質低下が起こりやすいと考えられる。本研究は、インターネット上に流通するアモキシシリン/クラブラン酸配合剤を対象として試買調査を実施し、その真正性を明らかにすること、東南アジア流通品との品質差を明らかにすること、偽造品の鑑別方法を探ることを目的とした。

【方法】インターネット上の日本語個人輸入代行サイトを介してアモキシシリン/クラブラン酸配合剤を購入した。購入規格は 500 mg/125 mg、ただし日本市場向け医薬品を逆輸入して販売しているサイトからは 125 mg/62.5 mg、250 mg/125 mg とした。観察試験として、個人輸入代行サイト上の記載事項、発送形態および入手した製品の外観を観察した。

【結果・考察】14 の個人輸入代行サイトからアモキシシリン/クラブラン酸配合剤を購入した。計 21 製品を注文し、分割発送やロット番号違いにより計 31 サンプルを入手した。サイト観察の結果、全 14 サイト中、代表者または責任者氏名の記載がないサイトが 8 サイト (57.1%)、電話番号の記載がないサイトが 3 サイト (21.4%) あり、特定商取引法に定められている記載事項を網羅しているサイトは 5 サイト (35.7%) であった。入手した 31 サンプルのうち、添付文書が付いていないサンプルが 6 サンプル (19.4%) あった。日本語の説明文書が添付されているサンプルはなかった。1 サンプルではシートの一部が破れており、気密性が保たれておらず品質が低下している可能性がある。10 サンプルはサイトに掲載されている写真とは異なる製品であった。

【結論】サイト上の必要な記載事項が不十分あるいは記載内容に問題があるサイトが多く、特定商取引法や薬機法に抵触する可能性がある。また、一部のサンプルでは外箱および添付文書が付いていない、日本語の説明文書が添付されていないなど、製品の情報を十分に得ることができないために医薬品が適切に使用されない恐れがある。

A. 研究目的

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

2009年にカンボジアで収集されたアモキシシリン/クラバン酸配合剤(AMPC/CVA配合剤)には、品質試験で不適合となるものがあった²⁾。

AMPCは高温での長期保存により分解が起こる。また、CVAは吸湿性が高く、高温によっても分解する^{3,4)}。

これらのことから、個人輸入により品質不良のAMPC/CVA配合剤が日本にも流通している可能性が考えられる。

本研究は、インターネット上に流通するAMPC/CVA配合剤を対象として試買調査を実施し、その真正性を明らかにすること、東南アジア流通品との品質差を明らかにすること、偽造品の鑑別方法を探ることを目的とした。

B. 方法

B-1. 試買対象サイトの選択方法

検索エンジンにGoogle Japanを用い、検索ワードを「オーグメンチン AND 個人輸入」とし、ヒットした日本語サイトすべてを試買対象とした。

B-2. 試買対象製品および購入数

規格500 mg/125 mgのAMPC/CVA配合剤を試買対象製品とした。規格500 mg/125 mgは日本では承認されていないが海外で承認されている規格である。日本市場向け医薬品を販売しているサイトでは、日本で承認

されている規格125 mg/62.5 mgおよび規格250 mg/125 mgのAMPC/CVA配合剤を試買対象製品とした。

検索でヒットした個人輸入代行サイトで取り扱われていた試買対象製品すべてを購入した。

試買対象1製品あたりの購入錠数は、規格500 mg/125 mgの製品では60錠、規格125 mg/62.5 mgおよび規格250 mg/125 mgの製品では30錠とした。

B-3. 個人輸入代行サイトの観察

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

- 1) 代表者氏名又は責任者氏名
- 2) 事業者名称又は氏名
- 3) 住所
- 4) 電話番号
- 5) 販売価格
- 6) 送料
- 7) 代金の支払時期
- 8) 製品の引渡時期
- 9) 代金の支払方法
- 10) 返品の特約に関する事項

また、医薬品医療機器等法(薬機法)関連の記載事項を観察し、記録した。

- 1) 医薬品に関する医師や薬剤師への相談を勧奨する記載
- 2) 個人輸入に関する記載
- 3) 購入数量の制限に関する記載
- 4) 未承認医薬品又は医療用医薬品についての記載(医薬品の製品名、製品を明らかに判別できる写真、用法・用量、効能・効果、副作用)

B-4. サンプルコードの定義

入手したサンプルに、購入サイト、製品名、製造会社名、規格、発送国で区別したサンプルコードを付した。同一サイトで購入した製品であり、同一郵便で届き、ロット番号が同じものを 1 つのサンプルとみなした。

サンプルコード： - - - - -

- I. 表 1 と対応する購入サイトの番号
- II. 製品名の最初 1 文字と最後 1 文字
- III. 製造会社名（製造会社名の記載がないものは販売会社名）の最初 2 文字
- IV. 規格（AMPC + CVA（mg））
- V. 発送国
- VI. ~ が同じものに対し、
 - ・ロットが異なるものを、期限が早いものから順に L1, L2, ... とする。
 - ・別郵便で届きロットが同じものを、発送日時が早いものから順に D1, D2, ... とする。

B-5. 入手製品の外観観察

入手した各々のサンプルおよびその梱包について、以下の事項を観察し、記録した。

- 1) 製品名、含量、包装
- 2) 製造会社、製造国
- 3) 製造年月日、有効使用期限、ロット番号
- 4) 添付文書の有無および記載言語
- 5) 日本語説明書の有無
- 6) 税関申告表記、発送国、発送形態

製品の外箱および添付文書はスキャンデータとして、製品の包装（シートやボトル）は写真として保存した。

C. 結果

C-1. 製品の購入

検索結果に表示された全 17 サイトのうち、商品の在庫がなく購入できない 3 サイトを除いた計 14 サイトから購入した。13 サイトから規格 500 mg/125 mg の製品を計 19 製品、1 サイトから規格 125 mg/62.5 mg の製品と規格 250 mg/125 mg の製品を 1 製品ずつ、計 21 製品を購入した。AMPC/CVA 配合剤は処方箋医薬品であるが、どのサイトでも処方箋は要求されなかった。

C-2. 個人輸入代行サイトの記載事項

購入したサイトの概要を表 1 に示した。

製品を購入した全 14 サイトのうち、住所不特定サイトはなかった。サイト責任者名の記載がないサイトは 8 サイト（57.1%）あった。

サイト名は異なるが振込先が同一のサイトがあった。振込先のほか、振込先 3 のサイトではサイト責任者名、電話番号が同一であり、振込先 6 のサイトではサイト住所、電話番号が同一であった。また、試買対象製品の価格は振込先 3、振込先 6 においてそれぞれ同じであった。

特定商取引法の規定する通信販売における必要表示項目の実施状況を表 2 に示す。代表者または責任者氏名の記載がないサイトが 8 サイト（57.1%）、電話番号の記載がないサイトが 3 サイト（21.4%）あった。電話番号の記載がないサイトにおいて、Email アドレスの記載または問い合わせフォームの設置はされていた。事業者名称または氏名、住所、販売価格、送料、代金の支払時期、製品の引渡時期、代金の支払方法、返品の特約に関する事項はすべてのサイトで記載されていた。必要表示事項を網羅しているサイトは 5 サイト（35.7%）であった。

薬機法関連の記載事項を表 3 に示す。医薬品に関して医師・薬剤師へ相談を促す記載は 11 サイト (78.6%)、個人輸入に関する記載は 13 サイト (92.9%) で確認された。個人輸入できる数量に制限があることの記載はすべてのサイトで確認され、このうち数量制限について、薬機法で定められた数量であると記載されていたのは 10 サイトであった。製品名は 12 サイト (85.7%)、用法・用量は 6 サイト (42.9%)、効能・効果は 9 サイト (64.3%)、副作用は 4 サイト (28.6%) で記載されており、製品を明らかに判別できる写真は 13 サイト (92.9%) で掲載されていた。

C-3. 入手サンプルの概要

注文製品計 21 製品に対し、分割発送やロット番号違いにより計 31 サンプルを入手した。入手サンプルの概要を表 4 に示す。

分割発送されたのはサイト 7、サイト 10、サイト 12 で購入した製品であり、サイト 7 では 7 日あけて 30 錠ずつ 2 回に分けて、サイト 10 では 2 製品を 2 週ずつあけて 20 錠ずつ 6 回に分けて、サイト 12 では同日に 30 錠ずつ 2 回に分けて発送された。

C-4. 配送

配送方法は、国際書留郵便が 23 サンプル、ゆうパックが 6 サンプル、国際特定記録郵便が 2 サンプルであった。

ゆうパックで配送されたサンプルは、追跡番号による追跡の結果、アメリカ合衆国から発送され、日本通運により成田空港まで運ばれた後、日本郵便により届けられたことがわかった。日本通運はゆうパックを利用した宅配サービスを行っている⁵⁾。

税関申告に記載された内容は「MEDICAMENT」、「Others」、「医薬品」、「Health Products」、「H.L.M」であり、それぞれ 3 サンプル、3 サンプル、2 サンプル、2 サンプル、2 サンプルだった。19 サンプルでは無記載であった。

サイトに記載されていた事業者名称または責任者氏名と、荷物に記載されている発送者名が異なるサンプルが 21 サンプルあったが、代行サイトからメールで伝えられた追跡番号と荷物に貼られた追跡番号を照合することで購入サイトを特定することができた。

C-5. 購入価格

日本市場向け医薬品を販売しているサイト 6 で購入した日本承認規格である 125 mg/62.5 mg の製品および 250 mg/125 mg の製品について、購入価格(送料、銀行振込手数料は含まない)をもとに 1 錠あたりの価格を算出し、日本の薬価と比較した(表 5)。規格 125 mg/62.5 mg では薬価は 25.5 円/錠、サイト 6 での価格は 114.8 円/錠であり、規格 250 mg/125 mg では薬価は 36.4 円/錠、サイト 6 での価格は 164.8 円/錠であり、両規格においてサイト 6 での価格は薬価の 4.5 倍であった。

また、規格 500 mg/125 mg の各製品について、購入価格(送料、銀行振込手数料は含まない)をもとに 1 錠あたりの価格を算出した。最高価格は 490.0 円/錠、最低価格は 120.0 円/錠であり、中央値は 172.7 円/錠であった。購入価格のヒストグラムを図 1 に示す。100-150 円/錠の製品が最も多く、価格帯は 100-250 円/錠と 400-500 円/錠の大きく二つに分かれた。400-500 円/錠の製品は、ア

アメリカ合衆国から発送された 2 製品とタイから発送された 2 製品であった。

C-6. 入手サンプルの外観観察

包装形態は、シートがピロー包装され箱に入っているものが 12 サンプル (図 2A)、シートがピロー包装され箱に入っていないものが 2 サンプル (図 2B)、両面アルミニウム PTP 包装が箱に入っているものが 6 サンプル (図 2C)、SP 包装が箱に入っているものが 4 サンプル (図 2D)、SP 包装が箱に入っていないものが 1 サンプル (図 2E)、ボトルに入っているものが 6 サンプル (図 2F) だった。

添付文書は 25 サンプル (80.6%) で同封されており、その言語は、英語とタイ語が 13 サンプル、英語が 10 サンプル、日本語が 2 サンプルであった。日本語の添付文書は正規のものと相違なかった。日本語以外の言語の添付文書が同封されていたサンプルにおいて、日本語の説明文書が添付されているサンプルはなかった。

使用期限はすべてのサンプルで確認することができた。製造年月日は 8 サンプルで記載が見られなかった。また、製造会社名および製造会社住所の記載が見られないサンプルが 2 サンプルあり、これはどちらも外箱が付いていないサンプルであった (サンプル 8-AK-RX-625-TH、13-AK-RX-625-TH)。

1 サンプルでは 6 箱のうち 3 箱が大きくへこんでおり、中のシートもその部分が大きく曲がっていた (サンプル 11-CM-AL-625-IN)。曲がっていた 3 シートのうち 1 シートではシートの一部が破れていた (図 3)。

10 サンプルはサイトに掲載されていた写真とは異なる製品であった (サンプル 9-ZV-

SI-625-IN、10-AP-LE-625-US-L2D1、10-AP-LE-625-US-L2D2、10-AP-LE-625-US-L1、10-AP-MI-625-US-D1、10-AP-MI-625-US-D2、10-AP-MI-625-US-D3、11-OV-ME-625-IN、13-AK-RX-625-TH、14-CV-MA-625-IN)。このうち 2 サンプルではサイトの商品ページ内に「写真はイメージです」、「写真とは異なるパッケージの商品が届く場合があります」との記載があり、1 サンプルでは商品ページとは別の「ご利用方法」のページ内に「商品画像はイメージです」との記載があった。

D. 考察

D-1. 個人輸入代行サイト・代行業者

特定商取引法の記載事項が不十分であったり、薬機法第 68 条に違反している可能性のある記載がみられるなど、問題のあるサイトが多数見られた (表 2、表 3)。これらのサイトは特定商取引法や薬機法に抵触する可能性がある。また、サイトに掲載されている製品の写真とは異なる製品が届くなど、消費者に不利益がもたらされる可能性も考えられた。

試買対象サイトの中に、振込先、電話番号、サイト責任者名あるいは住所、試買対象製品の価格が同一のサイトがあり、これらのサイトは同一の業者によって管理されていると考えられた (表 1)。このような代行業者は複数のサイトを同時に運営することで利益を多く上げていると考えられる。

D-2. 入手製品と流通

製品を注文する際、処方箋を要求されることはなかった。AMPC/CVA 配合剤は医師の処方箋により使用されなくてはならないが、個人輸入で入手すると消費者個人の判

断のみで使用できてしまう。一部のサンプルは外箱も添付文書も付いていなかったため、使用方法や使用上の注意などの情報が不足しており、医薬品が適切に使用されない可能性がある（表4）。

また、日本語以外の言語で書かれた添付文書が同封されているサンプルにおいて日本語の説明文書が添付されているサンプルはなく、日本語以外の添付文書のみでは製品の情報を得るのは困難であると思われる。

日本市場向け医薬品を逆輸入して販売しているサイト（サイト6）での販売価格は、薬価に比べて高額であり、医療機関を受診したほうが医薬品を安く入手できる場合があることが示された（表5）。

流通のどの段階で破損したのかは不明だが、シートが曲がり破れているサンプルが一つ届いた。シートが破れている場所に包装されている錠剤は、気密性が保たれていないため品質が低下している可能性がある（図3）。

いくつかのサイトでは税関での差し押さえを避けるために分割発送していると考えられ、薬機法で規定されている数量以上を輸入していても税関を通過してしまう可能性がある。また、発送者が税関申告に記載した内容で、製品名を記載していたサンプルは一つもなく、「MEDICAMENT」、「医薬品」と医薬品であるとわかる記載がされていたのは5サンプル（16.1%）のみであった（表4）。虚偽の税関申告表記をすることで、本来税関で受けるべき検査を受けずに通過してしまう可能性も考えられる。

E. 今後の課題

今後は真正性調査および含量の確認を行

う。その後、偽造医薬品鑑別方法の検討を行う。

F. 結論

サイト上の記載事項が不十分であったり、記載内容に問題があったりするサイトが多く、特定商取引法や薬機法に抵触する可能性がある。また、一部のサンプルでは外箱および添付文書が付いていない、日本語の説明文書が添付されていないなど、製品の情報を十分に得ることができないために医薬品が適切に使用されない恐れがある。

G. 研究発表

1. 論文発表なし
2. 研究発表なし

H. 参考文献

- 1) 平成28年度厚生労働科研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「インターネットを通じて国際流通する医薬品の保健衛生と規制に関する調査研究」
- 2) Khan MH, Hatanaka K, Sovannarith T, Nivanna N, Casas LC, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K. Effects of packaging and storage conditions on the quality of amoxicillin-clavulanic acid - an analysis of Cambodian samples. BMC Pharmacology and Toxicology 2013, 14:33
- 3) 医薬品インタビューフォーム「オーグメンチン配合錠 125SS / オーグメンチン配合錠 250RS」
- 4) 医薬品インタビューフォーム「クラバモックス小児用配合ドライシロップ」
- 5) 日本通運株式会社「宅配サービスをご

利用のお客様へ（お知らせ）」

<https://www.nittsu.co.jp/info/20100701.html>

表 1. 購入サイトの概要

サイト番号	サイト名	責任者名	住所	振込先
1	ベストケンコー	なし	ヴァージン諸島	1
2	くすりエクスプレス	なし	ヴァージン諸島	2
3	ワッツヘルス	あり	タイ	3
4	イージーベアー	あり	タイ	3
5	ヘルシーダック	あり	タイ	3
6	空詩堂	あり	シンガポール	4
7	アイドラッグマート	なし	タイ	5
8	お薬ジェネリック	なし	タイ	6
9	AGY CLINIC	なし	アメリカ合衆国	7
10	くすり USA.com	なし	アメリカ合衆国	8
11	JapanRX	あり	香港	9
12	いろはウェブショップ	なし	タイ	10
13	おくすりショップ	なし	タイ	6
14	RBM-WEB	あり	フィリピン	11

表 2. 個人輸入代行サイト記載事項（特定商取引法）

必要表示事項	サイト数（％）
代表者氏名又は責任者氏名	6 (42.9)
事業者名称又は氏名	14 (100.0)
住所	14 (100.0)
電話番号	11 (78.6)
販売価格	14 (100.0)
送料	14 (100.0)
代金の支払時期	14 (100.0)
製品の引渡時期	14 (100.0)
代金の支払方法	14 (100.0)
返品の特約に関する事項	14 (100.0)

n=14 サイト

表 3. 個人輸入代行サイトの記載事項（薬機法関連）

サイト記載内容	サイト数 (%)
医師・薬剤師への相談を促す記載	11 (78.6)
個人輸入に関する記載	13 (92.9)
購入数量の制限に関する記載	14 (100.0)
未承認医薬品または医療用医薬品の広告に該当する可能性のある記載	14 (100.0)
（内訳）製品名	12 (85.7)
製品の写真	13 (92.9)
用法・用量	6 (42.9)
効能・効果	9 (64.3)
副作用	4 (28.6)

n=14 サイト

表 4. 入手サンプル概要

サイト 番号	サンプルコード	製品名	規格 (AMPC +CVA (mg))	包装	製造国	販売国	発送国	添付文書	製造年月日	使用期限	税関申告表記
1	1-AN-ME-625-SG	AUGMENTIN	500/125	D ¹	インド	インド	シンガポール	英語	APR. 2018	SEP. 2019	Others
2	2-AN-ME-625-SG-L1	AUGMENTIN	500/125	D ¹	インド	インド	シンガポール	英語	APR. 2018	SEP. 2019	Others
2	2-AN-ME-625-SG-L2	AUGMENTIN	500/125	D ¹	インド	インド	シンガポール	英語	MAY 2018	OCT. 2019	Others
3	3-AK-RX-625-TH-L1	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	23/03/2018	23/03/2020	記載なし
3	3-AK-RX-625-TH-L2	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	21/05/2018	21/05/2020	記載なし
3	3-AV-LE-625-TH	Amoksiklav	500/125	C ¹	スロベニア	タイ	タイ	英語、タイ語	03 2018	03 2020	記載なし
4	4-AK-RX-625-TH	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	23/03/2018	23/03/2020	記載なし
4	4-AV-LE-625-TH	Amoksiklav	500/125	C ¹	スロベニア	タイ	タイ	英語、タイ語	03 2018	03 2020	記載なし
5	5-AK-RX-625-TH-L1	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	19/12/2017	19/12/2019	記載なし
5	5-AK-RX-625-TH-L2	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	21/05/2018	21/05/2020	記載なし
5	5-AV-LE-625-TH	Amoksiklav	500/125	C ¹	スロベニア	タイ	タイ	英語、タイ語	03 2018	03 2020	記載なし
6	6-AN-GL-187.5-SG	オーグメンチン	125/62.5	A ¹	日本	日本	シンガポール	日本語	記載なし	2020-10	Health Products
6	6-AN-GL-375-SG	オーグメンチン	250/125	A ¹	日本	日本	シンガポール	日本語	記載なし	2020-09	Health Products
7	7-AK-RX-625-TH-L1	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	04/01/2018	04/01/2020	記載なし
7	7-AK-RX-625-TH-L2	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	21/05/2018	21/05/2020	記載なし
8	8-AK-RX-625-TH	AMK	500/125	B ¹	不明	不明	タイ	なし	24/07/2018	24/07/2020	医薬品
9	9-ZV-SI-625-IN	ZYLOMOX-CV	500/125	E ¹	インド	不明	インド	なし	09/17	02/19	H.L.M

1 A : シート (ピロー包装あり、箱あり) B : シート (ピロー包装あり、箱なし) C : 両面アルミニウム PTP 包装 (箱あり) D : SP 包装 (箱あり) E : SP 包装 (箱なし)
F : ボトル

表 4. 入手サンプル概要 (続き)

サイト 番号	サンプルコード	製品名	規格 (AMPC +CVA (mg))	包装	製造国	販売国	発送国	添付文書	製造年月日	使用期限	税関申告表記
10	10-AP-LE-625-US-L2D1	ACPTU ²	500/125	F ¹	スロベニア	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	FEB 2020	記載なし
10	10-AP-LE-625-US-L2D2	ACPTU ²	500/125	F ¹	スロベニア	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	FEB 2020	記載なし
10	10-AP-LE-625-US-L1	ACPTU ²	500/125	F ¹	スロベニア	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	10 2019	記載なし
10	10-AP-MI-625-US-D1	ACPTU ²	500/125	F ¹	インド	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	02/2020	記載なし
10	10-AP-MI-625-US-D2	ACPTU ²	500/125	F ¹	インド	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	02/2020	記載なし
10	10-AP-MI-625-US-D3	ACPTU ²	500/125	F ¹	インド	アメリカ	アメリカ	英語	記載なし	02/2020	記載なし
11	11-AN-ME-625-IN	AUGMENTIN	500/125	D ¹	インド	インド	インド	英語	MAY 2018	SEP. 2019	MEDICAMENT
11	11-OV-ME-625-IN	OPTIMOX CV	500/125	C ¹	インド	インド	インド	なし	APR. 2018	SEP. 2019	MEDICAMENT
11	11-CM-AL-625-IN	CLAVAM	500/125	C ¹	インド	インド	インド	なし	07/2018	12/2019	MEDICAMENT
12	12-AK-RX-625-TH-L2D1	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	21/05/2018	21/05/2020	記載なし
12	12-AK-RX-625-TH-L2D2	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	21/05/2018	21/05/2020	記載なし
12	12-AK-RX-625-TH-L1	AMK	500/125	A ¹	タイ	タイ	タイ	英語、タイ語	04/01/2018	04/01/2020	記載なし
13	13-AK-RX-625-TH	AMK	500/125	B ¹	不明	不明	タイ	なし	24/07/2018	24/07/2020	医薬品
14	14-CV-MA-625-IN	Cipmox CV	500/125	C ¹	インド	インド	インド	なし	FEB. 18	JAN. 20	H.L.M

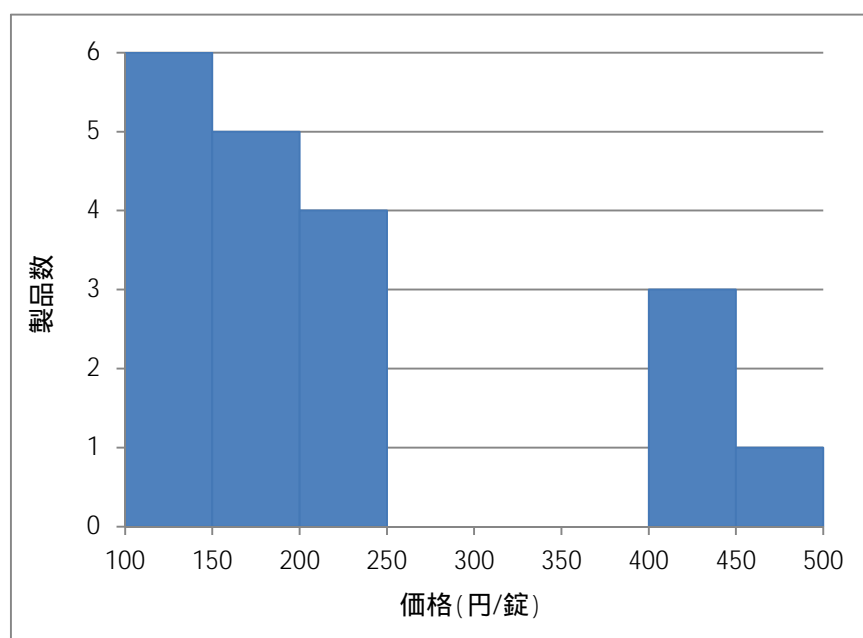
1 A : シート (ピロー包装あり、箱あり) B : シート (ピロー包装あり、箱なし) C : 両面アルミニウム PTP 包装 (箱あり) D : SP 包装 (箱あり) E : SP 包装 (箱なし)
F : ボトル

2 ACPTU : Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets, USP

表 5. 日本の薬価とサイト 6 での購入価格の比較

規格 (AMPC/CVA)	薬価 (円/錠)	サイト 6 での価格 (円/錠)
125 mg/62.5 mg	25.5	114.8
250 mg/125 mg	36.4	164.8

図 1. 規格 500 mg/125 mg の製品の購入価格



n=19 製品

図 2. サンプルの包装形態

A : シートがピロー包装され箱に入っている (例 : サンプル 4-AK-RX-625-TH)



B : シートがピロー包装され箱に入っていない (例 : サンプル 8-AK-RX-625-TH)



C : 両面アルミニウム PTP 包装が箱に入っている (例 : サンプル 4-AV-LE-625-TH)



D : SP 包装が箱に入っている (例 : サンプル 1-AN-ME-625-SG)



E : SP 包装が箱に入っていない (サンプル 9-ZV-SI-625-IN)



F : ボトルに入っている (例 : サンプル 10-AP-LE-625-US-L2D1)

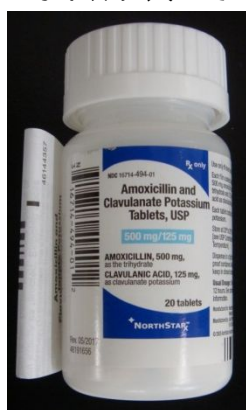


図 3. シートの破れ (サンプル 11-CM-AL-625-IN)



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

2. プロシーディング、学会報告、

- 1) 奥村順子, 井上理咲子, 木村和子, 富永俊義, 明石秀親, UHC 実現に向けた医薬品に関する諸問題, *Journal of International Health*, Vol.34 No.1, 35-43, March 20.2019
- 2) 木村和子, 医薬品流通の安全を目指して, 第13回日本安全学教育研究会, 2018年8月19日

3. 総説 その他

- 1) 木村和子, 吉田直子, 偽造医薬品問題をめぐって, *日本病院薬剤師会雑誌*, 54(2), 145-150, 2018年

4. 国際学会、国際会議

- 1) Hirohito Tsuboi, Assoc. Prof. Ph. D. Kanazawa Univ., Falsified home HIV test kits obtained over the Internet, GERMAN AND JAPANESE PERSPECTIVES ON GLOBAL SUBSTANDARD & FALSIFIED, 28 March 2019, Kanazawa Univ.
- 2) Mohammad Sofiqur Rahman, Ph. D. Kanazawa Univ. /Univ.Asia Pacific
Quality of omeprazol in Southeast Asia and their subsequent comparison, GERMAN AND JAPANESE PERSPECTIVES ON GLOBAL SUBSTANDARD & FALSIFIED, 28 March 2019, Kanazawa Univ.
- 3) Naoko Yoshida, Assist. Prof. Ph. D. Kanazawa Univ. Development of the method for detecting falsified medicines Kazuko KIMURA, Perspectives of Substandard and Falsified Medicines in Asia, GERMAN AND JAPANESE PERSPECTIVES ON GLOBAL SUBSTANDARD & FALSIFIED, 28 March 2019, Kanazawa Univ.
- 4) Kazuko Kimura, Prof. Ph. D. Kanazawa Univ., Perspectives of Substandard and Falsified Medicines in Asia, GERMAN AND JAPANESE PERSPECTIVES ON GLOBAL SUBSTANDARD & FALSIFIED, 28 March 2019, Kanazawa Univ.
- 5) Mohammad Sofiqur Rahman, The Health Consequences of Falsified Medicines: A Study of the Published Literature, *MEDICINE QUALITY & PUBLIC HEALTH*, Oxford, 24-28 September 2018
- 6) Keiko Maekawa, Megumi Sakai, Nanako Fukuda, Chisato Takahashi, Chisana Uwatoko, Naoko Yoshida, Kazuko Kimura, Tsuyoshi Tanimoto, Quantification of Gentamicin by hydrophilic interaction chromatography with tandem mass spectrometry, *MEDICINE QUALITY & PUBLIC HEALTH*, Oxford, 24-28 September 2018

5. シンポジウム・講演

- 1) 木村和子 不良薬、偽造薬の撲滅に向けて、新時代の医薬品リスクマネジメント~新たなハザードに対して~日本薬学会第139年会(千葉)、一般シンポジウム 2019年3月23日ホテルニューオータニ幕張
- 2) 吉田直子 偽造医薬品の防止対策、日本薬学会第139年会(千葉)、一般シンポジウム 2019年3月21日ホテルニューオータニ幕張
- 3) 秋本義雄 医薬品安全神話の崩壊の影響と医薬品の適正流通基準(GDP)の必要性 第148回医薬品包装懇話会、2019年2月22日、公益社団法人日本包装技術協会 東京
- 4) 木村和子 GDPガイドライン国際動向と日本の実施状況調査結果 厚生労働行政推進調査事業成果報告会 「GMP、QMS 及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究」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」(GDP研究班)平成31年1月18日 きゅりあん
- 5) 木村和子 偽造薬とGDP 茨城県医薬工業会 GMP関連研修 平成30年11月19日茨城県市町村会館
- 6) 木村和子 医薬品が狙われている 北星会(森仁美)平成30年11月17日 日本橋三越本店
- 7) 秋本義雄 医薬品流通と偽造問題, 創包工学研究会 第72回講演会、2018年9月19日フォーラムミカサ エコ(東京都)
- 8) 医薬品流通の安全を目指して 日本安全学教育研究会 平成30年8月17日 金沢大学医学部記念館
- 9) 木村和子 偽造医薬品の現状、世界の偽造医薬品規制 石川県薬剤師会 平成30年8月5日 石川県地場産業センター
- 10) 木村和子 Global Medical Product Quality and Supply Chain Security JICWELS/JICA 2018 7 20 東京
- 11) 木村和子 流通医薬品を守る 日本医薬品卸勤務薬剤師会 愛知県支部 名古屋 アイリス愛知 平成30年7月11日
- 12) 木村和子、偽造医薬品問題解決への道、国立国際医療センター 国際協力局セミナー、平成30年6月25日、東京

6. 国内学会発表

- 1) Zhu Shu、吉田直子、眞田智子、木村和子、坪井宏仁、インターネットを介して個人輸入したED治療薬の偽造医薬品鑑別における超小型ラマン分光モジュールの有用性の評価、日本薬学会 第139年会、2019年3月21日、千葉
- 2) 高島苑子、吉田直子、木村和子、坪井宏仁、注射液剤の偽造医薬品鑑別における蛍光指紋分析の有用性の評価、日本薬学会 第139年会、2019年3月21日、千葉
- 3) 眞田智子、吉田直子、木村和子、坪井宏仁、外観観察による偽造医薬品検出法の検討、日本薬学会 第139年会、2019年3月21日、千葉
- 4) Zhu Shu、吉田直子、坪井宏仁、松下 良、木村和子、個人輸入メトホルミン製剤の品質実態調査、第28回日本医療薬学会年会 2018年11月23日 神戸

平成30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30年度 総括・分担研究報告書

2019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
メディ-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

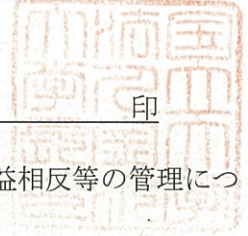
平成31年4月1日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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)
- 研究課題名 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医薬保健学総合研究科・特任教授
(氏名・フリガナ) 木村 和子・キムラ カズコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

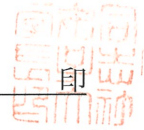
令和元年 5 月 28 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 同志社女子大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 飯田 毅



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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)
- 研究課題名 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 同志社女子大学薬学部医療薬学科・教授
(氏名・フリガナ) 前川 京子・マエカワ ケイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月1日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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)
- 研究課題名 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医薬保健学総合研究科・特任准教授
(氏名・フリガナ) 秋本 義雄・アキモト ヨシオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

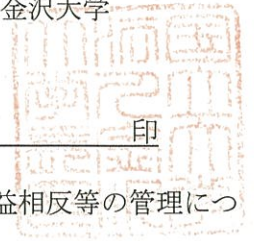
平成31年4月1日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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)
- 研究課題名 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医薬保健研究域薬学系・准教授
(氏名・フリガナ) 坪井 宏仁・ツボイ ヒロヒト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月1日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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)
- 研究課題名 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医薬保健研究域薬学系・助教
(氏名・フリガナ) 吉田 直子・ヨシダ ナオコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。