

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)

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 和子

令和元(2020)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. 未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査

秋本義雄・木村和子・坪井宏仁・吉田直子 15

2. 国際的な偽造医薬品対策の進展

- 偽造医薬品に関わる犯罪とその対策 -

秋本義雄・木村和子・吉田直子 22

3. 模造医薬品による健康被害に関する調査

坪井宏仁・秋本義雄・木村和子・吉田直子
Mohammad Sofiqur Rahman 35

4. 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 54

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・Mohammad Sofiqur Rahman
山下陽夏 62

・ 研究成果の刊行・発表に関する一覧表 79

・ 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 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)

研究要旨

【目的】平成 29 年に我が国の正規流通網に偽造医薬品が侵入した。また、主要な偽造薬侵入口である個人輸入代行サイトでは、偽造品だけでなく、不良品、未承認薬、無評価薬、無処方箋販売、誤指示書、無資格販売など重大な保健衛生問題を有することが確認されている。そこで諸外国の未承認薬の個人輸入規制や、欧米の偽造薬規制を調査するとともに、偽造薬による健康被害発生や、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、我が国の消費者啓発や対策強化の参考に資する。

【方法】

(1) 未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査：ウェブによる文献と情報の収集・整理及びそれらを基にした今後の課題を検討する。

(2) 国際的な偽造医薬品対策の進展：文献と情報を収集、整理、検討した。

(3) 模造医薬品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 2019 年 3 月 1 日から 2020 年 2 月 29 日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。

(4) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分の同定：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 HPLC トリプル四重極型 MS を用いた Q3 スキャンや PDA クロマトグラムにより含有成分を探索した。

(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購入したアモキシシリン/クラブラン酸配合剤の真正性調査と品質試験並びに携帯型ラマン散乱分析による製品識別の可否について検討した。

【結果及び考察】

(1) 未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査：日本を含め今回調査した 11 カ国(米国、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、英国、イタリア、オランダ、ニュージーランド、中国、韓国)では原則として個人による医薬品輸入は禁止していたが、各国で定めた条件を満たす場合は携帯または郵送や国際宅急便による医薬品個人輸入を認めていた。その中で、未承認薬について明記していたのは、米国、オーストラリア、ドイツ及びニュージーランドの 4 カ国であった。

(2) 国際的な偽造医薬品対策の進展：米国では医薬品供給網防衛法による処方箋薬シリアル化指針が卸での施行が1年遅れた。FDAの偽造関連事件は53件、不正流通関連10件など。違法オンライン販売麻薬は、致死量のフェンタニルなどを含む偽造薬の可能性があった。

EU安全機能委任規制の施行後、ルーマニアおよびハンガリーで、多くの企業が医薬品検証システムを導入し、スキャン回数は増加し、警報数は減少し、オランダでは偽造アバスタンが発見された。インターポールPangea作戦では2020年3月1週間で34,000点以上の新型コロナウイルス関連偽造医薬品・医療用具等を押収した。WHOは2019年からの5年計画で医療製品の品質適正化を目指す。国連薬物・犯罪事務所は偽造医療製品関連犯罪に対する法実施指針を公表した。

(3) 模造薬による健康被害に関する調査：偽造薬による健康被害に関する論文は、ワーファリンを含む偽造栄養補助剤による症例1件であった。

(4) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分の同定：Zenigalに含まれる主要な未知成分について、その部分構造の質量値は取得されたが、同定には至らなかった。今後、本未知物質、及びそのフラグメントイオンの精密質量の取得し、同定を進めていく予定である。シブトラミン同定は報告済み。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。

(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：個人輸入により入手されたアモキシシリン/クラブラン酸配合剤には、品質に問題がある製品が混在することが明らかになった。携帯型装置を用いたラマン散乱分光分析による偽造医薬品鑑別法の確立に向けて、今後、対象を拡大するとともに、解析方法について、さらに検討する必要性が示された。

【結論】米国や欧州は偽造薬規制を着々と実施しているが、COVID-19関連医療品の偽造品がすでに世界で大量に出回っており、警戒を要する。偽造医薬品による健康被害は続き、米国ではフェンタニル含有偽造麻薬が着目されている。医薬品の個人輸入は未承認薬であっても自らの疾病治療のために少量の携帯や送付が特定の条件のもと多くの国で認められていた。個人輸入医薬品では品質不良品も検出され、その危険性を認識しなければならない。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。携帯ラマン散乱分光分析は同種同効薬でも異製品を簡単に識別することが示された。命にかかわる偽造品が世界的に蔓延しており、引き続き実態、対策を把握し、わが国の施策に資する必要がある。

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（金沢大学大学院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

令和 2 年初頭に始まった新型コロナウイルス感染症の世界的大流行は、すでに不正サイトで大量の偽造医療用マスクや低品質手指消毒剤、無承認抗ウイルス薬の販売を引き起こした。ネット上や地上での医薬品流通が適正に行われ、低品質薬・偽造薬を駆逐することは保健衛生上、優先的重要課題である。これに立ち向かうため、わが国の偽造薬侵入口である未承認薬個人輸入規制の国際動向、諸外国の偽造品規制・対策の情報、偽造薬による健康被害発生状況を収集、分析し、わが国の施策の参考に供するとともに、流通医薬品の低品質・偽造性の実態把握、真贋判定法や発生源の相関性同定法の改善、不良品の品質改善策の提案など技術的対策の強化を図る。

B & C. 研究方法及び結果

令和元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、偽造薬並びに偽造医薬品は、特に区別なく用いている。

(1) 未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査

(2) 国際的な偽造医薬品対策の進展

(3) 模造薬による健康被害に関する調査

(4) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分同定

(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) 未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査

分担研究者 秋本義雄、木村和子

研究協力者 坪井宏仁、吉田直子

【目的】

個人輸入による医薬品、特にその国では許可・承認されていない医薬品(未承認薬)の輸入制限規定を調査する。以て、我が国の未承認薬の個人輸入の施策の参考に資する。

【方法】

ウェブによる文献と情報の収集・整理及びそれらを基にした今後の課題を検討した

【結果と考察】

個人による医薬品輸入の規制

我が国のほか今回調査した 11 カ国(米国、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、英国、イタリア、オランダ、ニュージーランド、中国、韓国)では原則として個人の医薬品輸入は禁止しているが、特定の条件を満たす者の医薬品個人輸入は認めている。

その中で、未承認薬の個人輸入について記述してあったのは、米国、オーストラリア、ドイツ及びニュージーランドの 4 カ国であり、携帯輸入は禁止していない。他の国々の国外からの医薬品携帯の規制に、未承認薬は不可とするとの記載がない国が多く、一律に禁止していないと考えられる。

【結論】

今回調査した国々では原則として医薬品の個人輸入は禁止しているものの、条件を満たした者には許されていた。また、一律に未承認薬を禁止するとの記載はなかった。

(2) 国際的な偽造医薬品対策の進展

偽造医薬品に関わる犯罪とその対策

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）および加盟国、欧州評議会（CoE）、インターポール、世界保健機関（WHO）、国連薬物・犯罪事務所（UNODC）における偽造医薬品対策を紹介し、我が国の偽造医薬品対策の参考に資する。

【方法】

文献と情報の収集・整理

【結果および考察】

1. 米国および英国の偽造医薬品対策

・製品パッケージへのシリアル化要件施行後の状況

2019年11月27日に発表されたコンプライアンスポリシーガイダンスでは、卸売業者が返品を再配布する前の製品識別子確認要件の施行が1年遅れとし、医薬品流通規制施行直後の対応の難しさを示した。

・米国の偽造医薬品関連事犯と対策

2019年3月から2020年2月までの米国食品医薬品局（FDA）による刑事捜査等の報道発表中、医薬品関連事件は80件であった。重複を含むその内訳は、偽造関連事犯が53件と最も多く、次いで麻薬関連46件などであった。また、2018年の偽造医薬品等の流通取締りであるApothecary作戦の成果が発表された。これらは、米国国内の偽造医薬品流通と麻薬濫用の深刻さを示した。

・偽造麻薬対策

FDA長官は、多くの場合、オンラインで違法に販売されている麻薬は偽造医薬品であるとし、米国通商代表部の特別報告の中で偽造医薬品等の製造と流通は、深刻な問題であり、不正なオンライン販売によって悪化した。2020年度FDA予算で、偽造麻薬を含むオンラインでの医薬品の違法販売を停止する取り組みを拡大した。社会問題となっている偽造を含む麻薬撲滅と適正流通推進の困難さを示した。

2. 英国のEU離脱と偽造医薬品関連事犯対策への懸念

英国下院によれば、離脱の影響について詳細な取り決めなしにEUを離脱した場合、偽造医薬品等の検出情報交換の規定がなく、有害な結果がもたらされる。

3. 国際的取締り状況

インターポールが主導する捜査・摘発2018年のAfya作戦など5つの違法・偽造医薬品撲滅作戦の成果が発表された。2019年のAdwenpaIV、PangeaXII、Viribus作戦の成果が発表され、また、空港関税当局等との連携取り締まりでトン単位の麻薬類や偽造医薬品等を没収したが、インターポール刑事部門事務局長によればこれらの犯罪はまだ氷山の一角である。2020年3月に実施されたPangeaXIII作戦では多くの新型コロナウイルス関連の偽造医薬品や偽造医療用具等が押収された。

・ヨーロッパにおける捜査・摘発の成果

20018年に欧州16か国が共同で実施したMISMED2作戦により治療薬1億8,500万ドル相当の物品を押収し、その半数以上が偽造医薬品だった。

違法・偽造医薬品の規制や国際的取り締まりの継続は必要があり、情報収集は重要である。

4. EUの偽造医薬品対策

・偽造医薬品指令の安全機能委任規制施行後の加盟国の対応状況と成果

欧州医薬品検証機関(EMVO)は、2019年2月9日の施行以降のルーマニアおよびハンガリーの例を示し、両国とも多くの企業がシステムを導入し、スキャン回数は増加したが、不審物の警報数は減少した。オランダのヘルスケア検査官(IGJ)は、安全機能システムで卸売業者からアバスチンの偽造包装4箱を発見した。

・規則施行後の医薬品流通の重大な違反

欧州経済領域(EEA)の国家所轄官庁(NCAs)は規則施行から2019年2月9日から2020年2月末までに、卸売業者による医薬品流通に重大な違反が8件あり、免許停止7件、免許一時停止1件の処分をした。

これらの結果から、EU加盟国内での均一かつ厳密な施行の困難さが示された。

5. 欧州評議会(Council of Europe, CoE)

の動向

参加47か国中、医療品犯罪条約にコートダジュール、セルビアおよびベラルーシが署名し署名国は16か国、クロアチアが新たに批准し、批准国は16か国となった。

国際間の偽造医薬品流通が増加する中、今後も署名国、批准国は増加するものと思われる。

6. WHOおよびの国連薬物・犯罪事務(UNODC)動向

WHOによる偽造品警告情報

WHOは2020年2月29日までに11のMedical Product Alertを公表した。

・2019年から2023年のWHO5年計画

5年計画で、SF製品の課題を含め医薬品の品質確保に向かって包括的にアプローチし、すべての製品の流通にて規制体制の強化などの戦略を掲げた。

・UNODC指針：偽造医療製品関連犯罪との闘いに関する立法実施に関する指針採択

犯罪防止および刑事司法に関する第20回委員会による決議20/6に基づき、偽造医療製品関連犯罪との闘いに関する立法実施に関するUNODC指針を公表した。SF薬対策は世界で早急に取り組むべき優先課題であり、その情報収集は重要であることが示された。

【結論】

SF薬問題は先進国、発展途上国を問わず、医療の広い分野に蔓延しており、流通網の拡大により健康被害だけでなく経済や医療体制などの深刻な社会問題となっている。各国のさらなる偽造医薬品犯罪の抑止、取締り規制の強化が求められる。

(3) 模造医薬品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】

偽造薬は、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。近年の偽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、2019年3月1日から2020年2月29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、偽造薬による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果】

259件の論文がヒットし、偽造薬に関する60件そのうちの英語で書かれた59件の内容を確認した。

ヒットした論文の内容は、偽造薬検出技術14件、偽造防止技術6件、調査結果15件、経済等社会的影響6件、法律・制度8件、偽造薬流通防止1件、健康被害5件（レビューを除く偽造薬による健康被害報告は1件）、偽造処方箋による医薬品の詐取2件、これらに分類できない論文が2件（医師や薬剤師の偽造薬に対する意識調査）であった。

【結論】

今回の調査では偽造薬による健康被害に関する論文は、ワーファリンを含む偽造栄養補助剤による症例1件であった。」5・22

（４）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

【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、以前より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 が、表示有効成分オルリスタットを含有しない偽造医薬品であることを高速液体クロマトグラフ(HPLC)/紫外吸光度計により明らかにしていた。昨年度、本医薬品を高速液体クロマトグラフ-質量分析計(LC-MS)を用いて分析したところ、数種の未知成分の含有が確認され、そのうちの一種がシブトラミンと同定された。今年度は、シブトラミン以外の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。HPLCトリプル四重極型MSを用いたQ3スキャンやPDAクロマトグラムにより含有成分を探索した。候補化合物の標準品を購入し、Zenigal に含有される未知物質と保持時間が一致をするか否かを確認した。

【結果】

Zenigal には、昨年度、確認した未知物質～ 以外に、UV 225 nm に強い吸収を持つ未知物質が保持時間(RT) 18.0 min に検出された。LC-MS分析により、本未知物質は分子量177の(部分)構造を持つことが示された。さらに、長鎖飽和アルコールの存在が示唆されたため、抗肥満薬セチリスタ

ットの可能性を考えた。しかしセチリストット標準品とは、HPLC の保持時間が一致せず、同定には至らなかった。

【考察】

Zenigal に含まれる主要な未知成分について、その部分構造の質量値は取得されたが、同定には至らなかった。今後、本未知物質、及びそのフラグメントイオンの精密質量の取得し、同定を進めていく予定である。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るといえる。

(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

分担研究者 吉田直子

研究協力者 高島苑子、Mohammad Sofiqur Rahman、山下陽夏

【目的】

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、保健衛生上の問題点を明らかにするとともに、偽造品の鑑別方法を探ることを目的とした。本年度は、薬局方に準じた試験法により、製品の品質を評価するとともに、ラマン散乱分析による偽造医薬品鑑別の可能性を検討した。

【方法】

令和元年度にインターネットを介した個人輸入により入手したアモキシシリン/クラブラン酸配合錠 29 サンプルを対象に、各サンプルの医薬品としての品質を評価するために、日本薬局方に準じて、含量、含量均一性、溶出性を確認した。さらに、偽造医薬品鑑別法の確立を目指して、携帯型装置を用いたラマン散乱分析による製品識別の可否について検討した。

【結果・考察】

薬局方に準じて、各サンプルにおけるアモキシシリンとクラブラン酸の含量を確認した結果、9 サンプルにおいて、クラブラン酸の含量過多が認められた。含量均一性試験において、少なくとも 7 サンプルが不適合となった。いずれのサンプルにおいても、溶出性に問題は認められなかった。携帯型ラマン散乱分析装置による製品識別を試みた結果、各製品のラマンスペクトルに目視で区別できるほどの違いは見られなかったが、主成分分析の結果、スコアプロットにおいて、大まかではあるが製品ごとにグルーピングできることが確認できた。しかし、製品によっては、スコアプロット位置が重なっていることから、解析方法について、さらに検討する必要があることが示された。

【結論】

個人輸入により入手されたアモキシシリン/クラブラン酸配合剤には、品質に問題がある製品が混在することが明らかになった。携帯型装置を用いたラマン散乱分光分析による偽造医薬品鑑別法の確立に向けて、今後、対象を拡大するとともに、解析方法について、さらに検討する必要性が示された。

D. 考 察

(1) 未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査

一般人による処方箋薬の個人輸入規制について日本を含む 12 か国を調査した。特に未承認薬の取扱いに着目した。個人輸入の方法は「携帯輸入」と「郵便や宅急便による送付」がある。調査対象国ではいずれも自己使用目的の少量の携帯輸入は認めら

れていた。ただし、処方箋や診断書の提示や元包装状態の保持など要求事項の違いはあった。自己使用分の目安は多くの国で3か月分であった。

一方、「郵便や宅急便による送付」については全く認めていない国（加）、事前許可が必要な国（蘭、仏）、医師による証明を要求する国（米、豪、NZ、独）、国内に同等の薬がないこと（米、独）などの条件があった。日本は携帯輸入と送付は同条件にあり、個人で使用することが明らかな数量を超えるもの（処方箋薬1か月）は薬監証明により、他社への販売・授与を目的としないことを確認する。さらに特に注意を要する医薬品は量にかかわらず薬監証明の対象としていた。製薬企業からの申し立てで商標権侵害品を税関で差し止める制度もある。最近では「脳機能の向上等を標ぼうする医薬品等を個人輸入する場合の取り扱いについて（平成30年11月26日）」が発せられ、個人輸入を誘うサイトの記載が注意表示に変化したり、取り扱いをやめる代行業者があり、相当の効果があったように見えた。

未承認薬について、米国、ドイツは「国内で同等の薬がない」と積極的に言及しているが、他の国ではそのような言及はない。また、国産品を持参して渡航するか、渡航先で日本承認品を入手しない限り、通常、海外で入手した医薬品は、母国では未承認となることから、未承認薬を前提とした規制と推察された。

どの制度が不適切な個人輸入を効果的に抑止できるかを示すデータはないが、制度にかかわらず、国民の自覚が基本である。使用に注意が必要な薬（処方箋薬）を専門

家の助言なくして勝手に使用するのは危険であること、個人輸入に付きまとう品質不良や偽造品混入などの危険性を認識し、差し控えるべきである。日本にない薬での治療が望まれる場合は、専門家とよく相談することなどについても薬育に含めることが望ましい。

本年は一般人による個人輸入について各国の施策を調査したが、今後、医師による個人輸入について各国の規制を明らかにすることも有用と思われた。

（2）国際的な偽造医薬品対策の進展

インターポール、ユーロポール、米国FDAの作戦や監視により大量の偽造品が押収され、世界の偽造薬蔓延は引き続き深刻であることが示された。特に注目しなければならないのは、コロナウイルスが2020年に入って世界に広まり、2020年3月12日にWHOのパンデミック宣言が出されたにも関わらず、直前の3月3日-10日に実施されたインターポール主導 PANGEXIII 作戦では、COVID-19に関連する医療品の広告が2000サイトで発見された。偽造医療用マスクは600サイトで販売され、コロナスプレーやコロナパッケージ、医薬品などの不良品偽造品（SF薬）が34,000点も押収された。それでも氷山の一角であり、偽造者は人々の苦しみを蔑ろにして金儲けに執着しており、SF薬は厳しく排除しなければならない。

偽造薬対策として制定された米国医薬品供給網防衛法は実態を踏まえながら、関係業界への導入が進められていた。トラック・トレースシステムのパイロットプロジェクトの進行に、2023年の全面施行がかかっている。欧州では偽造医薬品指令による安全機能も施行1年を迎え、導入が進み、成果

も上がったと報じられた。安全機能の欧州全体での成否さらに、欧州方式がユニバーサルに通用するのか、さらに注視していく必要がある。

WHO や UNODC など国際連合や専門組織も一貫して偽造医療品問題に取り組んでおり、長年国際的にも重要な施策であった。

(3) 模造医薬品による健康被害に関する調査

科学論文を集めた PubMed に収録された偽造薬による健康被害はコロンビアでのワーファリン含有マルチビタミン剤に関する1報だけであったが、これですべての被害がカバーされているわけではない。PubMed に収録されていない政府系報告にも健康被害が報じられている。米国麻薬取締局 (DEA) によると致死量のフェンタニルやフェンタニル修飾ヘロインを含有する偽造麻薬で毎年数千の米国人の命が失われている (DEA press-release, Nov.04 2019)。根底には麻薬乱用問題があり、偽造問題を解決すれば解決できるという問題ではないが、麻薬乱用者に偽造麻薬を与え利益を追求する偽造者 (メキシコ麻薬カルテル) の特質が現われている。

(4) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分同定

偽造薬 Zenigal に含まれる未知成分の一つは LC/MS によりシブトラミンであることが前年度までに明らかになった。本年度はそれ以外の未知成分の同定を試み、部分構造の質量値を取得した。LC/MS は、偽造医薬品中の未知含有成分を同定・定量し、製法・出所・相関関係を明らかにする

のにきわめて有用な手段であった。

(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

カンボジアで収集したアモキシシリン/クラブラン酸配合剤では高温高湿に不安定なクラブラン酸が分解してしまったサンプルが観察されたが、今回個人輸入したサンプルは、逆にクラブラン酸含量が過量であった。分解することを見越して過量に加えていることが疑われた。不安定な成分を含有する医薬品の個人輸入では、含量の不足や過量など品質不良により、効果、安全性の問題も生じる可能性があり、服用には適さない。

また、ラマン分光分析では、同じ製造法の製品は主成分分析で同一グループに区分されたことから、離れているものは製法の違いが示唆される。製品の真正品が入手できれば、さらに強力な真贋判定法になる。

E. 結論

未承認薬の一般人による個人輸入は、多くの主要国で自己使用分に限って認められていた。治療薬やワクチンのないコロナ禍の中で偽造薬は蔓延り、一段と警戒心をもって臨まなければならない。LS/MS やラマン分光分析法の導入により、偽造薬の検出や製造法の推定が強化される。個人輸入では温度湿度に不安定な製品に品質不良が生じていた。国民の保健衛生確保のため、個人輸入医薬品の規制・制度とともに品質をフォローし、検出力を高めることが国民の保健衛生確保のために重要である。

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

・分担研究報告

1. 未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査

(秋本義雄・木村和子・坪井宏仁・吉田直子)

2. 国際的な偽造医薬品対策の進展

- 偽造医薬品に関わる犯罪とその対策 -

(秋本義雄・木村和子・吉田直子)

3. 模造医薬品による健康被害に関する調査

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

4. 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)

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・Mohammad Sofiqur Rahman・山下陽夏)

未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査

分担研究者 秋本義雄（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科）

木村和子（金沢大学大学院医薬保健総合研究科）

研究協力者 坪井宏仁（金沢大学医薬保健研究域薬学系）

吉田直子（金沢大学医薬保健研究域薬学系）

研究要旨

【目的】

個人輸入による医薬品、特にその国では許可・承認されていない医薬品（未承認薬）の輸入制限規定を調査する。以て、我が国の未承認薬の個人輸入の施策の参考に資する。

【方法】

ウェブによる文献と情報の収集・整理及びそれらを基にした今後の課題の検討

【結果及び考察】個人による医薬品輸入の規制

我が国以外に今回調査した 11 カ国（米国、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、英国、イタリア、オランダ、ニュージーランド、中国、韓国）では原則として個人の医薬品輸入は禁止しているが、特定の条件を満たす者の医薬品個人輸入は認めている。

その中で、未承認薬の個人輸入について記述してあったのは、米国、オーストラリア、ドイツ及びニュージーランドの 4 カ国であり、携帯輸入は禁止していない。他の国々の国外からの医薬品携帯の規制に、未承認薬は不可とするとの記載がない国が多く、一律に禁止していないと考えられる。

【結論】

今回調査した国々では原則として医薬品の個人輸入は禁止しているものの、条件を満たした者には許されていた。また、一律に未承認薬を禁止するとの記載はなかった。

今後、未承認薬費用における健康被害の調査を行うかどうかを検討する。

A. 研究目的

個人輸入による医薬品、特にその国では承認されていない医薬品（未承認薬）の制限規定を調査する。これらを以て我が国の未承認薬の個人輸入の参考に資する。

B. 研究方法

ウェブ上で公開されている各国の医薬品個人輸入の規制及び未承認薬の使用に関する規定や制度を検索した。麻薬・向精神薬そのものは各国とも国際条約に基づいて別途

規定を設けているので、ここでは原則、一般薬及び処方箋によって調剤されるべき医薬品（要処方箋薬）を対象とした。

C. 結果

以下の結果は末尾表にも示した。

C-1 未承認薬品の個人輸入規制

医薬品の個人輸入には一般消費者による個人輸入と医師による個人輸入がある。医師によるものには美容外科医、歯科医師等が使用する未承認医薬品の個人輸入と、がん・希少疾病等医療上の必要性の高い未承認医薬品の個人輸入がある。本年度は個人が行う医薬品の個人輸入における未承認薬品について各国の規制や取扱を調査した。

日本

一般の個人が自分で使用するため（個人使用）に輸入する場合には、原則として、地方厚生局（厚生労働省の地方支分部局）に必要書類を提出して、営業のための輸入でないことの証明を受ける必要がある。また、一定の範囲内では特例的に、税関の確認を受けたうえで輸入することができる[1]。

輸入する医薬品が未承認薬かどうかの記載はない。

米国

医薬品の個人輸入について実施要領が定められている。携帯品はFDAは検査対象としておらず、税関・国境警備局（CBP）が販売用の規制医薬品を発見したときにFDAに通告する。送付品については特別裁量措置（enforcement discretion）があり、FDAで見逃すことが許されている場合として、医薬品は国内で未承認であり、重篤な状態に使用されるものであり、国内には同等の治療法が存在しない場合かつ自己使用目的で3

か月以下の量、担当医師の氏名・住所の申告などが挙げられる[2]。

カナダ

海外からの訪問者は、処方箋の指示に基づいて自己使用または、自己が責任を有する同行者用の処方箋薬の用法に基づき1コースまたは90日分の少ない方を携帯輸入することができる。病院・薬局の薬袋や元の包装、または製品名、組成を示すオリジナル表示が必要。海外からの訪問者が別送する場合は特定の訪問者用であることを証する文書を同封し、該当者は訪問者であることを証する文書を用意しておく。

カナダ居住者は郵便や宅急便による医薬品の輸入は認められていない。ただし海外から帰国したカナダ人の治療継続のためにカナダ政府の裁量により、訪問者と同条件で携帯持ち込みが許可されることがある[3]。

未承認薬に関する明示的記述なし。

ドイツ

ドイツに入る旅行者による通常の治療量（最大3ヶ月分）の医薬品の携帯は可能であり、その医薬品がドイツで承認・販売されているどうかは問わない（ドイツ薬事法[4]第73条(2)6）。

EUまたはEEAで正規販売されている薬を、人を介さずに直接購入した個人使用量の輸入（ドイツ薬事法[4]第73条(2)6a）。

ドイツで有効成分及び含量で同等の薬がない場合に、個人使用のために少量、薬局が顧客の要求に応じて注文すること。医師の処方せんが要求される（ドイツ薬事法第[4]73条(3)）

ただし、偽造薬、ドーピング薬、種の保存に関わる動植物含有製品は不可であり、麻薬は主治医により処方された麻薬を携帯す

ること[5]。

フランス

自己使用のための麻薬・向精神薬以外の未承認医薬品は処方箋の治療期間または3ヶ月分の治療量をフランスに携帯することができる。3か月分以下は処方箋の提示義務はない。[6]

携帯以外の方法による未承認薬の個人輸入はEUまたはEEA加盟国からであればそのまま輸入できる。日本など非加盟国からであれば事前許可が必要であり、認められるには、合理的な理由が必要である。[7]

イタリア

麻薬に該当しない自己使用医薬品は携帯輸入できるが、必ず元のパッケージに入れ、違法薬物ではないことを示す必要がある。なお、一部の医薬品(睡眠薬、ADHDの薬、強力な鎮痛剤など)は、診断書が必要である。

麻薬に該当する医薬品の携帯輸入にはその国の診断書(シェンゲン圏内の者であれば旅行用証明書も)を必要とする[8]。

未承認薬に関する明示的記述なし。

オランダ

自己使用のための携帯輸入のみ許されている。自己(または自分の子供)用である証明を求められることがある。その場合、例えば医師または薬局で入手した医薬品保証書(medication passport、使用している医薬品のリスト)[9]を提示する。

一方、オンラインで購入した医薬品が送付された場合などは、健康福祉スポーツ省発行の正規輸入許可書を提出しない限り、税関で押収される。[10]

未承認薬に関する明示的記述なし。

英国

医薬品の輸入について特別な規定はなく、自己携帯し、自己用又は贈答用として持込むことができる。医薬品の数量品目、未承認薬等の規定はない[11]。合法的に処方された薬物乱用規制リスト[12]にある医薬品の場合は個人免許を必要とする[13]。

未承認薬に関する明示的記述なし。

オーストラリア

豪で未承認の医薬品も、一定の条件を満たすものは輸入可能である。携帯またはオーストラリア国内から送付手配することができる。輸入の一定条件とは、禁制品やヒト・動物由来の注射薬でないこと、3か月分以内(年15か月分以内)、税関規則により輸入が認められるもの、要処方箋薬には医師の処方箋が必要(携帯品は税関規則付表4を除いて処方箋は免除される)自己または近親者用であること[14]。

ニュージーランド

ニュージーランド薬事規制当局(「Medsafe」)は、未審査・未承認の医薬品の輸入を認めていない。ニュージーランドへの訪問者が未承認の医薬品の治療を受けている場合、一定の条件で国内への持込みが可能である。

入国時に帯同や、荷物に入れてくる場合(以下、「携帯」と)、海外からの輸入の場合がある。どちらも自己または近親者用のみに認められ、他者への販売や供給は認められない。

要処方箋薬を携帯する場合は以下による。

- ・乗客到着カードにその旨記載し、3か月分(規制薬物は1か月分)を超える場合や自分用の処方でない場合は税関検査の対象になる。

- ・主治医の処方箋または当該薬で治療中であることを示す書類の写しを持参すること
- ・医薬品は調剤された容器のまま携帯すること
- ・要処方箋薬の携帯は3か月分以下（経口避妊薬は6か月分）。

要処方箋薬以外の生薬や栄養補助食品、OTCには証拠書類は必要ない。

海外から要処方箋薬が送付される場合にはニュージーランドの処方医による書類原本または、処方箋原本が要求される。処方医はMedsafeにより承認されていない可能性のある医薬品の輸入が必要な理由、輸入薬の名称、力価、量、剤形を正確に記載し、海外からの要処方箋薬の輸入であることを認識している旨記載する。処方医の承認が検証されるまでニュージーランド税関に留め置かれる。[15, 16]。

中国

要処方箋薬を中国に携帯する場合、税関への申告を必要とする。その際、個人で使用する合理的な量に限られ、処方箋、処方量、診断書等(英文)を税関に提示して持込み可の判断を受ける[17]。

未承認薬に関する明示的記述はなし。

韓国

到着時、麻薬類、バイアグラ、シアリス並びにやせ薬は税関に申告しなければならない[18]。持参薬が麻薬法による規制対象薬でなければ、携帯輸入は可能だが、睡眠薬、ADHDの薬、強力な鎮痛剤などの一部の薬では診断書が必要であり、麻薬を含む場合は証明書を必要とする[19]。不正な医薬品ではないことを明確にするため、元の包装のまま携帯する[20]。絶滅危惧動植物等を原

料にした医薬品は制限あり[21]。

未承認薬に関する明示的記述はなし。

D. 考察

今回調査した各国とも未承認薬の個人輸入を一律に禁止するものではなかった。個人輸入の方法には「携帯輸入」と「郵便や国際宅配便による送付」があった。「携帯輸入」の条件は医師の処方箋帯同や購入したままの形態の保存など国により異なったが、携帯輸入を認めない国は今回の調査範囲ではなかった。携帯は未承認薬を使用せざるを得ない患者の治療を優先する福祉的施策の反映であろう。一方、送付による個人輸入については一切認めない国(カナダ)から、規制のない国(イギリス)まであった。認めている国でも、国内に同等の薬がないこと、国内医師による必要性証明、薬局からの発注、事前許可制、量制限など条件を付していた。

今後の課題として、可能であれば未承認薬使用における健康被害の発生を見ること及び医療者による自己患者用の輸入制度と一般の個人輸入制度の関連を主要国で見ることにも有用であろう。

E. 結論

今回調査した国々では原則として医薬品の輸入は禁止しているものの、自己使用目的の医薬品は未承認薬であっても条件を満たした者には許されていた。また、一律に未承認薬を輸入禁止するとの記載はなかった。

F. 健康危害情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 引用文献

- [1]<https://www.mhlw.go.jp/topics/0104/tp0401-1.html> (令和2年3月30日にアクセス)
- [2] FDA, 9-2 Coverage of Personal Importations, Regulatory Procedures Manual, December 2017 (令和2年3月30日にアクセス)
- [3]https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/import-export/gui_0084-eng.pdf (令和2年3月30日にアクセス)
- [4]https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html#p1765 (令和2年3月30日にアクセス)
- [5]https://www.zoll.de/EN/Private-individuals/Travel/Entering-Germany/Restrictions/Medicinal-products-and-narcotics/medicinal-products-and-narcotics_node.html (令和2年3月30日にアクセス)
- [6]<https://www.douane.gouv.fr/fiche/le-transport-de-medicaments-en-france-par-des-particuliers> (令和2年3月30日にアクセス)
- [7]木村和子、ヨーロッパ及び米国の偽造医薬品対策の進展、厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業 「地球規模の模造薬(カウンターフィット薬)蔓延に対する規制と健康影響に関する調査研究」平成23年度研究報告書、研究代表者 木村和子、p16、2012年3月
- [8]<https://www.netherlandsworldwide.nl/countries/italy/travel/taking-medicines-with-you-when-travelling> (令和2年3月30日にアクセス)
- [9]https://www.belastingdienst.nl/wps/wcm/connect/bldcontenten/belastingdienst/individuals/abroad_and_customs/restricted_prohibited_import_export/medicines1/medicines (令和2年3月30日にアクセス)
- [10]https://www.belastingdienst.nl/wps/wcm/connect/bldcontenten/belastingdienst/individuals/abroad_and_customs/restricted_prohibited_import_export/medicines1/medicines (令和2年3月30日にアクセス)
- [11]<https://www.gov.uk/duty-free-goods/arrivals-from-outside-the-eu>
- [12]https://www.anzen.mofa.go.jp/info/pcsafety/measure_154.html (令和2年3月30日にアクセス)
- [13]<https://www.gov.uk/guidance/controlled-drugs-personal-licences> (令和2年3月30日にアクセス)
- [14]<https://www.tga.gov.au/publication/personal-import-scheme> (令和2年3月30日にアクセス)
- [15]<https://www.medsafe.govt.nz/compliance/FAQs.asp> (令和2年3月30日にアクセス)
- [16]<https://www.medsafe.govt.nz/Consumers/MIET/ImportMedicines.asp> (令和2年4月8日にアクセス)
- [17]https://www.anzen.mofa.go.jp/info/pcsafety/measure_009.html (令和2年3月30日にアクセス)
- [18]<https://www.customs.go.kr/english/cm/cntn>

ts/cntntsView.do?mi=8029&cntntsId=2717

(令和2年4月8日にアクセス)

[19]<https://www.netherlandsworldwide.nl/countries/south-korea/travel/taking-medicines-with-you-when-travelling> (令和2年3月30日にアクセス)

[20]https://www.anzen.mofa.go.jp/info/pcsafety/measure_003.html (令和2年3月30日にアクセス)

[21]https://japanese.visitkorea.or.kr/jpn/AKR/AK_JPN_2_3.jsp (令和2年3月30日にアクセス)

未承認薬の一般人による個人輸入（携帯品、送付品、処方箋薬、ただし麻薬向精神薬は原則除く。）

	携帯	送付品	未承認への言及
米国	規制薬以外、FDAは検査しない。税関限り	FDAの特別裁量権(enforcement discretion)があり、医薬品は国内で未承認であり、重篤な状態に使用されるものであり、国内には同等の治療法が存在しない場合かつ自己使用目的で3か月以下の量、担当医師の氏名・住所の申告など	米国内未承認でなければ、送付品の輸入は認めない
カナダ	訪問者：自己または責任を有する同行者用に、処方箋に基づき、1コースまたは90日分の少ない方を処方せんの指示により、病院・薬局の薬袋や元の販売包装または、製品名、組成を示すオリジナル表示があるものは持ち込み可	特定の訪問者用であることを証する文書を同封し、該当者は訪問者であることを証する文書を用意しておく。	明記なし
	カナダ居住者：政府の裁量により訪問者と同じ条件で認められることがある	許されない	
ドイツ	・ドイツに入る旅行者が通常の治療量（最大3か月分） ・ドイツで承認、販売されているかどうかは問わない。 ・EUまたはEEAで正規販売されている薬を、人を介さずに直接購入した加盟国での個人使用量	ドイツで有効成分及び含量で同等の薬がない場合に、個人使用のために少量、薬局が顧客の要求に応じて注文すること。医師の処方せんが要求される	ドイツでの承認は問わない
フランス	麻薬向精神薬以外、治療期間または3か月分・この期間以下は処方箋提示免除	EUまたはEEA加盟国からであればそのまま輸入可。日本など非加盟国からであれば事前許可が必要、認められるには合理的な理由が必要である。	未承認薬
イタリア	・麻薬に該当しない自己使用医薬品、 ・必ず元のパッケージに入れる。 ・一部の医薬品（睡眠薬、ADHDの薬、強力な鎮痛剤など）は、診断書が必要	調査中	明記なし
オランダ	・自己使用 ・自己（または自分の子供）用である証明（例えば医師または薬局で入手した医薬品保証書）を求められることがある	正規輸入許可書が必要	明記なし
英国	規定はない、自己用は税金がかからない	明文規定はない	明記なし
豪	禁制品やヒト・動物由来の注射薬でないこと、 ・3か月分以内（年15か月分以内）、 ・税関規則により認められているもの、 ・要処方箋薬には医師の処方箋が必要（携帯品は税関規則付表4を除いて処方箋は免除される）、 ・自己または近親者用で他者へは販売・供給しない	携帯と同じ	題「未承認薬の個人輸入」
ニュージーランド	自己または近親者用のみ、他者への販売、供給は不可。 ・3か月分以下（経口避妊薬は6か月分） ・入国カードに医薬品携帯を記載し、3か月分（規制薬物は1か月分）を超える場合や自己用でない場合は税関検査の対象。 ・当該薬で治療中を示す主治医の処方箋または手紙の写しの持参 ・医薬品は調剤された容器のまま携帯すること 要処方箋薬以外の生薬や栄養補助食品、OTCには証拠書類は必要ない。	・自己または近親者用のみ、他者への販売、供給は不可。 ・3か月分以下・NZの処方者による手紙または処方箋にて、未承認薬の輸入理由、輸入品の名称・力価・量・剤型が一致。規制薬物は不可	未審査、未承認薬の輸入は認めない
日本	・個人で使用することが明らかな数量を超えるもの（処方箋薬1か月）は薬監証明により、他社への販売・授与を目的として輸入するものではないことを確認。 ・特に注意を要する医薬品は量にかかわらず薬監証明の対象としている。	同左	明記なし
中国	・税関への申告が必要、 ・個人用量、 ・処方箋、 ・処方量、 ・診断書等で可否判断される	確認中	明記なし
韓国	到着時、麻薬類、バイアグラ、シアリス並びにやせ薬は税関に申告。麻薬以外は、は可能、睡眠薬、ADHDの薬、強力な鎮痛剤などでは診断書が必要、麻薬を含む場合は証明書が必要。元の包装のまま携帯する。絶滅危惧動植物等を原料にした医薬品は制限あり	確認中	明記なし

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)
令和元年度 分担研究報告書

国際的な偽造医薬品対策の進展 —偽造医薬品に関わる犯罪とその対策—

分担研究者 秋本義雄 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)

木村和子 (金沢大学大学院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) および加盟国、欧州評議会 (CoE)、インターポール、世界保健機関 (WHO)、国連薬物・犯罪事務所 (UNODC) における偽造医薬品対策を紹介し、我が国の偽造医薬品対策の参考に資する。

【方法】

文献と情報の収集・整理

【結果及び考察】

1. 米国および英国の偽造医薬品対策

1-1. 米国の製品パッケージへのシリアル化要件施行後の状況

2019年11月27日に発表されたコンプライアンスポリシーガイダンスでは、卸売業者が返品を再配布する前の製品識別子確認要件の施行が1年遅れとし、医薬品流通規制施行直後の対応の難しさを示した。

1-2. 米国の偽造医薬品関連事犯と対策

2019年3月から2020年2月までの米国食品医薬品局 (FDA) による刑事捜査等の報道発表中、医薬品関連事件は80件であった。重複を含むその内訳は、偽造関連事犯が53件と最も多く、次いで麻薬関連46件などであった。また、2018年の偽造医薬品等の流通取締りである *Apothecary* 作戦の成果が発表された。これらは、米国国内の偽造医薬品流通と麻薬濫用の深刻さを示した。

1-3. 米国での偽造麻薬対策

FDA 長官は、多くの場合、オンラインで違法に販売されている麻薬は偽造医薬品であるとし、米国通商代表部の特別報告の中で偽造医薬品等の製造と流通は、深刻な問題であり、不正なオンライン販売によって悪化した。2020年度FDA予算で、偽造麻薬を含むオンラインでの医薬品の違法販売を停止する取り組みを拡大した。社会問題となっている偽造を含む麻薬撲滅と適正流通推進の困難さを示した。

1-4. 英国の EU 離脱と偽造医薬品関連事犯対策への懸念

英国下院によれば、離脱の影響について詳細な取り決めなしに EU を離脱した場合、偽造医薬品等の検出情報交換の規定がなく、有害な結果がもたらされる。

2. 国際的取締り状況

・インターポールが主導する捜査・摘発

2018 年の Afya 作戦など 5 つの違法・偽造医薬品撲滅作戦の成果が発表された。2019 年の AdwenpaIV、PangeaXII、Viribus 作戦の成果が発表され、また、空港関税当局等との連携取り締まりでトン単位の麻薬類や偽造医薬品等を没収したが、インターポール刑事部門事務局長によればこれらの犯罪はまだ氷山の一角である。2020 年 3 月に実施された Pangea XIII 作戦では多くの新型コロナウイルス関連の偽造医薬品や偽造医療用具等が押収された。

・ヨーロッパにおける捜査・摘発の成果

20018 年に欧州 16 か国が共同で実施した MISMED2 作戦により治療薬 1 億 8,500 万ドル相当の物品を押収し、その半数以上が偽造医薬品だった。

違法・偽造医薬品の規制や国際的取り締まりの継続は必要があり、情報収集は重要である。

3. EU の偽造医薬品対策

・偽造医薬品指令の安全機能委任規制施行後の加盟国の対応状況と成果

欧州医薬品検証機関 (EMVO) は、2019 年 2 月 9 日の施行以降のルーマニアおよびハンガリーの例を示し、両国とも多くの企業がシステムを導入し、スキャン回数は増加したが、不審物の警報数は減少した。オランダのヘルスケア検査官 (IGJ) は、安全機能システムで卸売業者からアバスチンの偽造包装 4 箱を発見した。

・規則施行後の医薬品流通の重大な違反

欧州経済領域 (EEA) の国家所轄官庁 (NCAs) は規則施行から 2019 年 2 月 9 日から 2020 年 2 月末までに、卸売業者による医薬品流通に重大な違反が 8 件あり、免許停止 7 件、免許一時停止 1 件の処分をした。

これらの結果から、EU 加盟国内での均一かつ厳密な施行の困難さが示された。

4. 欧州評議会 (Council of Europe, CoE) の動向

参加 47 か国中、医療品犯罪条約にコートダジュール、セルビアおよびベラルーシが署名し署名国は 16 か国、クロアチアが新たに批准し、批准国は 16 か国となった。

国際間の偽造医薬品流通が増加する中、今後も署名国、批准国は増加するものと思われる。

5. WHO およびの国連薬物・犯罪事務所 (UNODC) 動向

・WHO による偽造品警告情報

WHO は 2020 年 2 月 29 日までに 11 の Medical Product Alert を公表した。

・2019 年から 2023 年の WHO 5 年計画

5年計画で、SF製品の課題を含め医薬品の品質確保に向かって包括的にアプローチし、すべての製品の流通にて規制体制の強化などの戦略を掲げた。

・ UNODC 指針：偽造医療製品関連犯罪との闘いに関する立法実施に関する指針採択

犯罪防止および刑事司法に関する第20回委員会による決議20/6に基づき、偽造医療製品関連犯罪との闘いに関する立法実施に関する UNODC 指針を公表した。

SF 薬対策は世界で早急に取り組むべき優先課題であり、その情報収集は重要であることが示された。

【結論】

SF 薬問題は先進国、発展途上国を問わず、医療の広い分野に蔓延しており、流通網の拡大により健康被害だけでなく経済や医療体制などの深刻な社会問題となっている。各国のさらなる偽造医薬品犯罪の抑止、取締り規制の強化が求められる。

A. 研究目的

WHO は偽造医薬品による健康被害について強い警告を発しており、国際的調査の実施、取締り強化の必要性を示している。各国とも偽造医薬品撲滅の行動として、医薬品流通の適正化に向けた法律の制定、罰則の強化などを行っている。我が国では2018年12月に発出した医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインにより、卸売販売業者等による医薬品流通の適正化を図るとともに偽造医薬品の法規制を整備し（2019年12月）、偽造医薬品対策が強化された。

一方、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、EUでは「偽造医薬品指令（Falsified Medicines Directive, FMD）が施行など、目まぐるしく対策強化が進んでいる。

米国の DSCSA の進捗状況や偽造医薬品の取締り状況、国際的偽造医薬品の取締り状況、EU の FMD の進捗状況、偽造医薬品の製造・流通撲滅に関する欧州評議会（CoE）、

WHO および国際連合の取り組みについて紹介する。

以て、我が国の偽造医薬品対策の参考に資する。

B. 研究方法

文献と情報の収集

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

C. 研究結果および考察

C-1. 米国および英国の偽造医薬品対策

C-1-1. 製品パッケージへのシリアル化要件 施行後の状況

米国では2018年11月27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[1]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が

イダンス（Product Identifier Requirements Under the Drug Supply Chain Security Act - Compliance Policy Guidance for Industry）[2]を公表した。

その後、FDAは販売可能な返品医薬品の卸売業者の検証要件-業界向けのコンプライアンスポリシーガイダンス（Wholesale Distributor Verification Requirement for Saleable Returned Drug Product-Compliance Policy Guidance for Industry）を2019年11月27日に施行したが、以下の理由から、卸売業者が返品された製品をさらに配布する前に製品識別子を確認するという要件の施行は1年遅れる[3]。

- (1) 検証を必要とする非常に大量の販売可能な返品
- (2) 実際の生産中に、単にパイロットではなくリアルタイムで大量の販売可能な返品を使用して、検証システムを改良およびテストする必要性。
- (3) 未熟な技術の中で大量の販売可能な返品をタイムリーかつ効率的に検証できる相互運用可能な電子システムを構築する複雑さ。

今後のDSCSA実施予定は以下の通りであると発表した[4]。

・2020年の終わりまで

サプライチェーンの安全性とセキュリティを強化する方法を調査および評価するために、利害関係者と連携して1つ以上のパイロットプロジェクトの確立

・2020年の終わりまで

パッケージレベルで薬物追跡を実施するための小型ディスペンサーの実現可能性に関する技術およびソフトウェア評価の実施および完了

・2021年半ばまで

少なくとも5回の公開会議を実施

・2021年後半まで(利害関係者の実施期間: 2021年後半から2023年後半)

パッケージレベルでの製品の相互運用可能な電子追跡のための強化された薬物流通セキュリティシステムを確立する規制の策定

・2022年後半まで(利害関係者の実施期間: 2022年後半から2023年後半)

パッケージレベルで安全なトレースを有効にするために必要なシステム属性に関する最終ガイダンスの公開

相互運用可能なデータ交換の標準に関する最終ガイダンスを公開して、パッケージレベルでの製品の安全なトレースの強化

C-1-2. 米国の偽造医薬品関連事犯と対策

2019年3月1日から2020年2月28日までの食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）による刑事捜査等の報道発表112件のうち医薬品関連事件は80件であった[5]。重複を含むその内訳は、麻薬関連が46件、偽造関連が53件（動物用医薬品3件、麻薬関連20件、向精神薬1件）、医療関係者が関与した事件は17件（麻薬関連16件）、未承認薬や密輸等の不正流通関連が10件、医薬品の盗取4件、医療機器3件（偽造1件、不潔な製品1件、不正流通1件）であった。

医薬品の偽造関連事犯は全体の6割を超えており、その中でも麻薬に関連する事犯は約4割であった。

C-1-3. 米国通商代表部特別報告 301 (Office of the United States Trade Representative, USTR) The Special 301 Report 2019

このレポートで、偽造医薬品の脅威について触れており、偽造医薬品および生物医薬品製品と不正な医薬品有効成分の製造と流通は、消費者の健康と安全にとって深刻な問題であり、不正なオンライン販売の急速な成長により悪化しているとした[6]。

2018年度に米国国境で押収されたすべての偽造医薬品の大部分は、中国、香港、インド、ベトナムから出荷または積み替えられたものであった。

また、インドと中国の情報が多くもたらされており、正確な数値ではないが、インド市場で販売されている医薬品の最大20%が偽造品であり、患者の健康と安全に対する深刻な脅威になる可能性がある。

米国政府は、米国国際開発庁およびその他の連邦政府機関を通じて、アフリカ、アジアなどで、取引パートナーが市場で低品質および偽造医薬品（SF薬）から国民保護支援プログラムを支援している。

C-1-4. 偽造医薬品の流通阻止 Apothecary 作戦の成果

国立知的財産権調整センター（the National Intellectual Property Rights Coordination Center, NIPRCC）が主導するApothecary作戦（Operation Apothecary）は、米国に窃盗や違法に輸入された未承認および偽造医薬品、偽造医療機器の密輸を阻止するための作戦であり、偽造医薬品等を販売および出荷する外国組織を特定および解体し、捜査、差し押さえ、違法に輸入された違法医薬品を没収した[7]。

2019年知的財産報告書（2019 Annual Intellectual Property Report to Congress）では、2018年の成果として65件の新規事件、92件の逮捕、34件の告発、38件の有罪判決、

および321件の偽造品を押収したと報告した[8]。

C-1-5. 偽造麻薬対策

国内の麻薬蔓延問題に対して、2020年度FDA予算（Justification of Estimates for Appropriations Committees Fiscal Year 2020）では、麻薬を含む合法的な医薬品のサプライチェーンを確保し、違法な規制物質の流れの阻止作業に集中した。偽造麻薬を含む麻薬ラインでの医薬品の違法販売を停止する取り組みを拡大したと発表した[9]。

また、2019年の食品医薬品法研究所(the Food and Drug Law Institute, FDLI) ポリシー会議においてFDA長官は、不正なインターネット薬局、ソーシャルメディア、さらにはダークネットを介したオンラインでの処方麻薬販売は違法である。患者は違法なオンライン薬局から処方薬を本物として購入するが、それらは偽造、汚染、期限切れ、またはその他の安全性がない可能性がある。

多くの場合、オンラインで違法に販売されている麻薬は偽薬であり、フェンタニルなどの潜在的に致死量の違法化合物を含む可能性がある。わずか2ミリグラムのフェンタニル(カルフェンタニル)が致命的となる可能性があると言った。

この発言の中のカルフェンタニルはモルヒネの約10,000倍、フェンタニルの100倍強力な合成麻薬であり、2mgで致死量となる。接触する可能性のある最初の対応者と法執行機関の職員にとって重大な脅威となるとアメリカ疾病予防管理センター（the Centers for Disease Control and Prevention, CDC）が警告を発した薬物である[10]。

C-1-6. 英国のEU離脱と偽造医薬品関連事犯対策への懸念

英国下院の欧州連合委員会からの離脱の影響セッション2017-19の第14報で、英国が詳細な取り決めなしにEUを離脱した場合、英国は第三国として扱われ、臨床試験、医薬品安全性の監視および安全でない医薬品または偽造医薬品の検出のための情報交換の規定がないため、以下の有害な結果をもたらす[11]。

詳細な取り決めなしにEUを離れる場合、医薬品のパックはEUからの輸出で独自コードが廃止されることが予想され、現在実施されている偽造医薬品指令(FMD)で偽造医薬品対策が適用されなくなる。

そのため、英国の医薬品流通経路に偽造医薬品が入る脅威があり、代替安全の枠組みの緊急措置を設定する必要がある。

C-2. 国際的偽造医薬品摘発の状況

C-2-1. インターポール主導の捜査・摘発

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)は、関係各国と協力して多くの偽造医薬品取締り(作戦, Operation)を行っている。

2018年の活動成果

Pangea作戦以外のAfyaおよびHeera II作戦(アフリカ全域)と、Rainfall作戦(アジア)、Jupiter IX作戦(南アメリカ)、Qanoon作戦(中東および北アフリカ)の成果を発表した[12]。

Afya作戦の成果

抗生物質、抗マラリア薬の錠剤、硫酸第一鉄、鎮痛剤を含む8,300ドル相当の偽造医薬品(タンザニアのダルエスサラム)、5,700錠の偽造医薬品を押収(ジンバブエ)、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、抗生

物質、抗マラリア薬の錠剤、鎮痛剤、妊娠検査、およびビタミン剤を含む何万もの偽造医薬品を発見した。

Heera II作戦の成果

2台のトラックで29トンの偽造医薬品を押収、3人の容疑者を逮捕し、捜査が継続されている(ニジェール)。10人の化学者と1つの不正製造施設を閉鎖し、11人の容疑者を逮捕した(ガーナ及びコートジボワール)。

Rainfall作戦の成果

5,399回分の麻薬鎮痛薬を押収し(ネパール)、25kgの違法な伝統薬を押収した(ラオス)。

Jupiter IX作戦の成果

偽造品の不正取引に対し、2500万ドルを差し押さえ、645人を逮捕、20トンを超える720万点の偽造品および違法品を押収した。

Qanoon作戦の成果

偽造医薬品や無許可化粧品、植物製品を販売する100のソーシャルメディアアカウントを閉鎖し(サウジアラビア)、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、抗生物質、抗マラリア薬、鎮痛薬、妊娠検査薬、ビタミンサプリメントなど、数万点の偽造医薬品を押収し(モーリタニア)、50万錠の鎮痛剤を積んだコンテナを差し押さえた(ヨルダン)。この作戦で645人が逮捕された。

2019年の活動成果

Adwenpa IV作戦の成果

12トンの偽造医薬品を押収し、90万ユーロの市場価値があると推定(コートジボワール)、この地域全体でコカイン、マリファナ、メタンフェタミンなどの違法薬物も押収した[13]。

Pangea作戦の成果

PangeaXII 作戦

過去数年にわたって行った行動週間が予想されやすくなったため、2019年のPangeaXIIは、2020年のパンゲアXIIIの認識を高め、準備するために、1年間のデータの収集と分析を目的とし、国際的なパンゲア行動週間としては行われなかった。そのため、今作戦の世界的成果は報告されなかったが、ベルギーにおけるPangeaXII作戦の以下の成果が公表された。

ベルギーでは、2018年6月から2019年6月までに実施されたパンゲアXII作戦により、5万個のパッケージを検査し、約50万錠の錠剤、チューブ、ボトルなどの違法または偽造品が押収された、アナボリックステロイドなどの製品の140以上のドーピング関連書類が押収された。

押収された製品のほとんどは、勃起障害治療薬、ステロイド剤、睡眠薬、鎮痛剤であった。シンガポール、インド、及び米国が最も頻度の高い流出国だった[14]。

PangeaXIII 作戦

2020年3月3日から10日まで世界90か国が参加したPangeaXIII作戦では、新型コロナウイルス(COVID-19)関連の偽造医薬品や偽造医療製品が多く押収され、閉鎖したウェブリンク2,500のうち2,000以上がCOVID-19関連サイトであった。この作戦で121人を逮捕し、37の犯罪組織を解体した。また、440万ユニットの偽造を含む違法医薬品(1300万ユーロ)や偽造または違法医療機器37000点(ほとんどが外科用マスクやHIVと血糖値自己診断キット)を押収した[15, 16]。

Viribus 作戦の成果

スポーツの安全と公正の維持を目的とす

るViribus作戦が、33か国、インターポール、共同研究センター(JRC)、欧州不正防止局(OLAF)、世界アンチドーピング機関(WADA)が、ユーロポール調整作戦Viribusに参加し、ドーピング材料と偽造医薬品の売買を一斉検挙した。イタリアの国家治安警察隊の高度健康管理部隊(Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dell'Arma (NAS) Carabinieri)が主導し、ギリシャ警察(Hellenic Police)が共同運営する作戦として実施された。

その結果、違法ドーピング物質および偽造医薬品を380万件、24トン近くの未加工のステロイドパウダー押収、7の組織グループを解体、9つの地下実験室を閉鎖、234人を逮捕した[17]。

空港関税当局等との連携の成果

インターポール、国連薬物犯罪事務所(the United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC)、世界税関機構(the World Customs Organization, WCO)との共同捜査の結果が第6回空港コミュニケーションプロジェクト(the 6th Global Meeting of the Airport Communication Project, AIRCOP)で報告された[18]。

全体的押収量は、コカイン8トン、ヘロイン422kg、大麻6トン、メタンフェタミン2トン以上、タバコおよびタバコ製品概ね10トン、偽造医薬品13トン以上、エフェドリン、フェナセチンなどの医薬品前駆体1.4トンであった。

しかし、Tim Morris インターポール刑事部門事務局長(INTERPOL's Executive Director of Police Services)は、押収しただけで終わってしまえば、背後にある犯罪組織ネットワークの特定や破壊はできない。こ

の数十億ドル規模の犯罪産業の表面をわずかに傷つけるだけだろうと現状を述べた。この会議は、アフリカ、南米、カリブ海、中東 30 か国の国際空港でさらなる情報収集と情報共有の文化を促進し、麻薬、違法物品、ハイリスクの乗客を検知し阻止する。最も重要なのは各国と他の機関との両方で作業ルーチン一部とし、違法な犯罪ネットワークを破壊するという目的を掲げた。

C-2-2. ヨーロッパにおける捜査・摘発

MISMED 2 作戦の成果

2019 年 3 月、欧州 16 か国の法執行機関と税関当局は、2018 年 4 月～10 月に実施されたユーロポール調整事業の MISMED 2 作戦の成果を発表した[19]。

24 の組織犯罪グループを壊滅させ、435 人の容疑者を逮捕し大規模な流通ネットワークを解体した。また、医薬品 1300 万ユニット（このうち半数以上が偽造医薬品だった）、1.8 トン、1 億 6800 万ユーロ相当を没収し、320 万ユーロの犯罪資産を回収した。不正流通させていた医薬品は、麻薬だけでなく、がんや心臓病などの治療に使用される医薬品があった。

Silver Ax III 作戦（偽造農薬の取締り）の成果

医薬品ではないものの、偽造農薬の国際的取締りも行われており、ユーロポールが欧州不正防止局（OLAF）の支援を受けて調整した作戦 Silver Ax III には 27 か国の警察、税関、植物保護当局がこの作戦に参加し、360 トンの違法または偽造農薬を押収した[20]。

C-3. EU の偽造医薬品対策

C-3-1. 偽造医薬品指令の安全機能委任規制

施行後の加盟国の対応状況

偽造医薬品指令（Falsified Medicines Directive, FMD）が 2019 年 2 月 9 日に施行された後の加盟国全体の対応状況は検出されなかったが、欧州医薬品検証機関（European Medicines Verification Organisation, EMVO）は、ルーマニアおよびハンガリーの対応状況を報告した[21]。

ルーマニアでは施行後 9 ヶ月で登録されている薬局 9,551 件中 7,744 件、病院 520 施設中 502 施設、卸売業者 311 社中 284 社、マーケティング認可取得者（Marketing Authorisation Holders, MAHs）609 社中 285 社がルーマニア医薬品連載機構（Organizația de Serializare a Medicamentelor din România, OSMR）に登録された。その結果として、スキャン回数は増加したが、警報数は減少した。

ハンガリー医薬品検証システム（Hungarian Medicines Verification System, HUMVS）での週ごとの取引数は 550 万を超えている。このシステム稼働後、過去 16 週間で成功した取引成立割合は 99%、41 週目は 99,55% となり新記録となった[22]。

C-3-2. 規則施行の成果

オランダのヘルスケア検査官 IGI（Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd）は、FMD の一部として実施された安全機能システムで、卸売業者がボックスをスキャンしたところ、ロシュのがん治療薬アバスタンの偽造バッチである 4 つの箱（ブルガリアのパッケージ）を発見したと報告した[23]。

C-3-3. 規則施行後の医薬品流通の重大な違反事例

この規則実施後の欧州経済領域（European Economic Area, EEA）の国家所轄官庁

(National Competent Authorities, NCAs)による施行から2020年2月までのGDP遵守状況は、卸売業者による医薬品流通に関する重大な違反が8件(英国、ドイツ、チェコ共和国でそれぞれ2社、スペイン、ポルトガルで1社)あり、免許停止7件、免許一時停止1件の処分となったと報告した[24]。

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日に偽造医薬品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)[25]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加盟47か国中、新たにコートダジュール、セルビアおよびベラルーシが医療品犯罪条約に署名し、署名国は16か国となった。また、クロアチアが新たに批准し、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、ギニア、ルトガル、スイスおよびベナンを合わせて16か国となった[26]。

なお、条約23条2項で10か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[26]。

日本は米国、カナダ、メキシコおよ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

C-5-1 偽造品警告情報発出

WHOは2019年3月1日～2020年2月29日までに以下の11の医療製品アラート(Medical Product Alert, 健康被害記載なし)を公表した[27]。

1. 2種類の狂犬病ワクチン Verorab® : フィリピン
2. 白血病治療薬 ICLUSIG 15mg および ICLUSIG 45mg : ヨーロッパおよび南北アメリカ地域、インターネットでも販売
3. 白血病治療薬 ICLUSIG 45mg 西太平洋地域
4. 経口コレラワクチン Dukoral、8,000パックが流通 : バングラデシュ
5. メンセバックス ACWY ワクチン、A、C、W、およびY型髄膜炎予防 : アフリカ地域、西アフリカの他の国々を含む
6. 降圧薬であるヒドロクロロチアジド 50mg の代わりに糖尿病治療薬であるグリベンクラミド : アフリカ地域
7. 抗リーシュマニア症薬である2種類のメグルミンアンチモン酸注射用アンブル : イラン、パキスタン、東地中海地域

8. 狂犬病ワクチン3種(Verorab、Speeda、および Rabipur) と抗狂犬病血清(Equirab) : フィリピン
9. 抗生物質オグメンチン (アモキシシリン三水合物-クラブラン酸カリウム) WHO Essential Medicines List 収載品、同品目2度目のアラート (2018年3月2日発出) : ウガンダ、ケニア
10. 偽硫酸キニーネと中央アフリカ共和国とチャドに流通する硫酸キニーネ、4つの偽造製品、過去1年間の発見時期と場所で発見された詳細をまとめたもの : ウガンダ
11. 偽造アモキシシリン+クラブラン酸製品、2つの確認された偽造バージョン : ハイチ

C-5-2 2019年から2023年にかけての5年計画公表

すべての人に確かな品質の医療製品を届けるための効果的かつ効率的な規制システムの構築を支援する WHO の5年計画 (WHO's five-year plan to help build effective and efficient regulatory systems) [28] の中で、監視およびモニタリングシステム (Surveillance and Monitoring System, GSMS) は、SF 医療製品の報告を改善し、緊急時に直ちに調整と技術サポートを提供するために取り組んできた。

2019年から2023年にかけて、WHOはSF製品の課題に対して包括的なアプローチを取り、医薬品で得た経験を活用して、すべての製品の流通にわたってSF製品を規制する。として、以下の項目を掲げた。

- ・国内でリスクベースの市販後調査を実施する国の能力の向上
- ・報告および迅速な警告システムの改善

- ・サプライチェーンを確保して、SF製品の浸透を最小限に制御
- ・予防、検出、SF製品への対応に関する標準の更新
- ・主要な利害関係者と協力して、これらの措置の現地実施において国家規制当局 (National Regulatory Authorities, NRs) を支援
- ・SF薬への対応の防止検出の改善

C-6. 国連薬物・犯罪事務所 (UNODC) の取り組み

偽造医療製品関連犯罪との闘いに関する立法実施に関する指針を公表

国際連合の犯罪防止および刑事司法に関する第20回委員会 (the Commission on Crime Prevention and Criminal Justice, CCPCJ) 決議20/6 (2011) に基づいて、偽造医療製品の流通における組織犯罪の関与の懸念から、偽造医療製品に関する、偽造医療製品関連犯罪との闘いに関する立法実施に関する UNODC 指針 (UNODC Guide to Good Legislative Practices on Combating Falsified Medical Product-Related Crime) を作成した [29]。

この指針では、犯罪者にとって依然として「高利益低リスク部門」である偽造医療製品関連犯罪の国内および国際的な調査および訴追の増加を望むとともに国連薬物・犯罪事務所 (the United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC) が国際組織犯罪防止国際連合条約 (the United Nations Convention against Transnational Organized Crime, UNTOC) の潜在的な有用性を強調し、偽造医薬品の流通との戦いにおけるとりわけ、相互の法的支援、引き渡し、犯罪の手段と収益の差し押さえ、凍結、没収について国際協

力を再実施する。

このガイドで対象となる犯罪として A 一般的な犯罪、B 文書、機器、改ざんに関連する犯罪および材料、C 関連する犯罪とし、それらの違反に対して罰則、判決およびその他の命令について示した。

なお、このガイドラインは万能のモデル法ではなく、各国の法的伝統と社会的、経済的、文化的、地理的条件に合わせて調整する必要があるとした。

D & E. 結論及び考察

SF 薬問題は先進国、発展途上国を問わず。医療の広い分野に蔓延しており、流通網の拡大により健康被害だけでなく経済や医療体制などの深刻な社会問題となっている。

そのため、国際的な取締りが実施され、一定の成果を上げているが、さらに、各国および国際機関は犯罪抑止対策、取締り規制を強化しつつある。

我が国も決して偽造医薬品と無関係ではないことから、今後も偽造医薬品による犯罪動向および国際的な対策に注目することは、我が国の偽造医薬品対策の参考に資すると思われる。

F. 健康危害情報

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.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM206075.pdf> accessed 31 March 2019 (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [2]<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM565272.pdf> accessed 31 March 2019 (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [3]<https://www.fda.gov/media/131005/download> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [4]<https://www.fda.gov/drugs/drug-supply-chain-security-act-dscsa/drug-supply-chain-security-act-dscsa-implementation-plan-accessible-text-version> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [5]<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/criminal-investigations/press-releases> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [6]https://ustr.gov/sites/default/files/2019_Special_301_Report.pdf
- [7]<https://www.iprcenter.gov/file-repository/ipu-operation-apothecary.pdf/view> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [8]https://www.iprcenter.gov/file-repository/2018annual_ipecc_report_to_congress.pdf/view (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [9]<https://www.fda.gov/news-events/speeches-fda-officials/fda-chief-counsels-remarks-2019-fdli-policy-conference-05022019> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [10]<https://www.justice.gov/usao-edky/file/898991/download> (令和 2 年 3 月

- 25 日にアクセス)
- [11]<https://www.bing.com/search?q=899-consequences-of-no-deal-brexit&form=EDGEAR&q=PF&cvid=99be7a24737942aab07c0d705b4a4630&cc=JP&setlang=ja-JP&plvar=0&PC=DCTE> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [12]<https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2018/Fake-goods-arrests-and-seizures-in-worldwide-operations> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [13]<https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2019/West-Africa-border-operation-uncovers-trafficking-victims-gold-bars-and-fake-pharmaceuticals> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [14]https://www.famhp.be/en/news/operation_pangea_xii_famhp_seizes_5360_packages_containing_almost_500000_counterfeit_or_illegal
- [15]<https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2020/Global-operation-sees-arise-in-fake-medical-products-related-to-COVID-19> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [16]<https://www.europol.europa.eu/newsroom/news/rise-of-fake-%E2%80%99coronacures%E2%80%99-revealed-in-global-counterfeit-medicine-operation> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [17]<https://www.europol.europa.eu/newsroom/news/keeping-sport-safe-and-fair-38-million-doping-substances-and-fake-medicines-seized-worldwide> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [18]<https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2019/6th-AIRCOP-Global-Meeting-addresses-the-detection-of-illicit-trafficking-by-air> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [19]<https://www.occrp.org/en/27-ccwatch/cc-watch-briefs/9339-europol-arrests-435-seizes-us-185-million-of-trafficked-medicines> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [20]https://ec.europa.eu/anti-fraud/media-corner/news/11-07-2018/olaf-helps-seize-360-tons-illegal-or-counterfeit-pesticides-operation_en (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [21]https://emvo-medicines.eu/new/wp-content/uploads/20191129_EMVO-newsletter.pdf (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [22]https://emvo-medicines.eu/new/wp-content/uploads/20191029_EMVO-newsletter-002.pdf (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [23]<https://www.securindustry.com/pharmaceuticals/more-fake-avastin-found-in-eu-thanks-to-fmd-scanning/s40/a10180/#.Xd5RIej7RaQ> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [24]<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/view/gdp/searchGDPNcr.xhtml?search=nonCompliance> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [25]<https://www.coe.int/en/web/conventions/search-on-treaties/-/conventions/rms/090000168008482f> (令和 2 年 3 月 25 日にアクセス)
- [26]<https://www.coe.int/en/web/conventions/ful>

l-list/-/conventions/treaty/211/signatures (令和2年3月25日にアクセス)

[27]https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug_alert-1-2019/en/ ~
[/drug_alert-11-2019/en/](https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug_alert-11-2019/en/) (令和2年3月25日にアクセス)

[28]https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_ActionPlanWeb.pdf?ua=1 (令和2年3月25日にアクセス)

[29]https://www.unodc.org/documents/treaties/publications/19-00741_Guide_Falsified_Medical_Products_ebook.pdf (令和2年3月25日にアクセス)

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)
令和元年度 分担研究報告書

模造薬模造医薬品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 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)
秋本義雄 (金沢大学大学院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)
Mohammad Sofiqur Rahman (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)

研究要旨

【目的】

偽造薬は、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。近年の偽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、2019年3月1日から2020年2月29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、偽造薬による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果及び考察】

259件の論文がヒットし、偽造薬に関する60件そのうちの英語で書かれた59件の内容を確認した

ヒットした論文の内容は、偽造薬検出技術14件、偽造防止技術6件、調査結果15件、経済等社会的影響6件、法律・制度8件、偽造薬流通防止1件、健康被害5件(レビューを除く偽造薬による健康被害報告は1件)、偽造処方箋による医薬品の詐取2件、これらに分類できない論文が2件(医師や薬剤師の偽造薬に対する意識調査)であった。

【結論】

今回の調査では偽造薬による健康被害に関する論文は、ワーファリンを含む偽造栄養補助剤による症例1件であった。

A. 研究目的

模造医薬品は開発途上国を中心に世界各地で流通しており、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、流通が大きく変化したことから先進国にもその被害が及び可能性が高まっている。世界保健機関（World Health Organization: WHO）は、低中所得国（Low- and middle-income countries: LMIC）では医薬品の10%が模造医薬品と推定され、それにより毎年72,000～169,000人多くの子供が肺炎により死亡するとの推定やサブサハラアフリカでは64,000～158,000人多くがマラリアにより死亡するとの推定が報告している[1]。

このような模造医薬品の世界的な問題の詳細は不明であり、低品質薬による健康被害の実態の正確な情報を得るのが困難である。模造医薬品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散発的なものはあるが、そこでわれわれは、公表された学術論文から、模造医薬品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、模造医薬品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、模造医薬品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、H30年度報告後の模造医薬品とその健康被害に関する論文を調査し、模造医薬品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。

なお、「模造」と「偽造」は特に区別せずに「模造」を用いた。

B. 研究方法

検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」で、2019年3月から2020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：2020年3月3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、模造医薬品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259件の論文がヒットし、模造医薬品に関する60件のうち英語で書かれた59件の内容を確認した。

論文の内容は、模造医薬品の抽出技術14件、模造防止技術6件、流通医薬品の真偽調査15件、経済等社会的影響6件、法律・

制度 8 件、模造医薬品流通防止技術 1 件、健康被害 5 件（レビューを除く模造医薬品による健康被害が報告された論文は 1 件、模造処方箋による医薬品の詐取 2 件、これらに分類できない論文が 2 件（医師及び薬剤師の模造医薬品に対する意識調査）であった。これらの論文で麻薬について言及しているものは 7 件であった。

模造栄養補助剤による健康被害

コロンビアで、ワーファリンを含む模造マルチビタミン栄養補助剤により、6 か月間で 36 人に斑状出血、血尿、腹痛、歯肉痛など出血傾向の健康被害が発現した。

ビタミン K の投与により 2～11 日間の入院で全員健康を回復した[2]。

D. 考 察

2019 年 3 月から 2020 年 3 月の間に PubMed に掲載された模造医薬品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、模造医薬品による個々の健康被害の論文は 1 件であった。しかし、レビューには模造抗マラリア薬[3, 4]や模造狂犬病ワクチン[5]に関する論文が発表されており、これらによる健康被害が懸念される。

今回調査した 59 件の論文中 7 件の論文が麻薬に言及しており、麻薬の模造医薬品流通や過剰摂取が与える社会影響及び健康被害の深刻さを示していた [6-10]。

また、低品質医薬品や模造医薬品の法規制や流通に関する論文が合わせて 9 件の論文が抽出され、模造医薬品への法的規制強化が世界的な課題となっていることが明らかとなった[11-19]。

米国や EU において模造処方箋により詐取された麻薬や向精神薬の濫用が 2 件報告され [9, 20]、社会問題となっており、健康への影響が懸念されている。

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、流通を含む法的規制に関する論文が 8 件と多く、各国の模造医薬品規制が強化されていることが明らかとなった。

医薬品成分を含む模造栄養補助剤による多数の健康被害者の報告があり、医薬品成分を含む模造化粧品による健康被害調査を開始したとの報告があった [21]。これら模造医薬品による健康被害は世界規模で生じる可能性があることを当局や消費者に広く告知し、模造医薬品を流通させない、利用しないとの意識の徹底を啓発する必要がある [22]ことから、引き続き文献検索による模造医薬品の健康被害状況を明らかにする必要がある。

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

E. 結 論

これまでの報告により、PubMed は模造医薬品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医薬品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 PubMed から得られた模造医薬品による健康被害報告は 1 件であった。

模造医薬品による健康被害のレビューから、低品質薬や模造医薬品による健康被害発生の可能性が高いことが示唆された。また、医薬品成分を含んだ模造化粧品による健康被害調査を開始したとの報告があり、これらの製品による健康被害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

Rahman MS, Yoshida N, Tsuboi H, Sokchamroeun U, Keila T, Sovannarith T, Kiet HB, Dararath E, Akimoto Y, Tanimoto T, Kimura K.A, Cross-Sectional Investigation of the Quality of Selected Medicines for Noncommunicable Diseases in Private Community Drug Outlets in Cambodia during 2011-2013. *Am J Trop Med Hyg.* 2019 Nov;101(5):1018-1026.

H . 引用文献

- [1] WHO, 1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified. <https://www.who.int/news-room/detail/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified> (2020年3月23日アクセス)
- [2] Peña-Acevedo L, Zuluaga AF, Aristizabal-Solis A., A counterfeit multivitamin product inducing severe bleeding disorders in humans, *Clin Toxicol (Phila).* 2020 Jan 10:1-3. (2020年3月23日アクセス)

- [3] Belew S, Suleman S, Mohammed T, Mekonnen Y, Duguma M, Teshome H, Bayisa B, Wynendaele E, D'Hondt M, Duchateau L, De Spiegeleer B., Quality of fixed dose artemether/lumefantrine products in Jimma Zone, Ethiopia, *Malar J.* 2019 Jul 15;18(1):236. (2020年3月23日アクセス)
- [4] Beargie SM, Higgins CR, Evans DR, Laing SK, Erim D, Ozawa S., The economic impact of substandard and falsified antimalarial medications in Nigeria, *PLoS One.* 2019 Aug 15;14(8):e0217910. (2020年3月23日アクセス)
- [5] Taylor E, Banyard AC, Bourhy H, Cliquet F, Ertl H, Fehlner-Gardiner C, Horton DL, Mani RS, Müller T, Rupprecht CE, Schnell MJ, Del Rio Vilas V, Fooks AR., Avoiding preventable deaths: The scourge of counterfeit rabies vaccines, *Vaccine.* 2019 Apr 17;37(17):2285-2287. (2020年3月23日アクセス)
- [6] Gladden RM, O'Donnell J, Mattson CL, Seth P., Changes in Opioid-Involved Overdose Deaths by Opioid Type and Presence of Benzodiazepines, Cocaine, and Methamphetamine - 25 States, July-December 2017 to January-June 2018, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Aug 30;68(34).
- [7] Han Y, Yan W, Zheng Y, Khan MZ, Yuan K, Lu L., The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies, *Transl Psychiatry.* 2019 Nov 11;9(1).
- [8] Lippold KM, Jones CM, Olsen EO, Giroir BP., Racial/Ethnic and Age Group Differences in Opioid and Synthetic Opioid-Involved Overdose Deaths Among Adults

- Aged ≥ 18 Years in Metropolitan Areas – United States, 2015-2017., *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Nov 1;68(43):967-973.
- [9] Ford JA, Pomykacz C, Szalewski A, Esteban McCabe S, Schepis TS., Friends and relatives as sources of prescription opioids for misuse among young adults: The significance of physician source and race/ethnic differences, *Subst Abus* , 41 (1), 93-100, 2020.
- [10] Klein A, Patwardhan S, Loglo MGA., Divergences and commonalities between the US opioid crisis and prescription medicine mis/use in West Africa, *Int J Drug Policy.* 2020 Jan 10;76.
- [11] Littrell M, Herrington JE., Falsified and Substandard Drugs: Stopping the Pandemic. *Am J Trop Med Hyg.* 2019 May;100(5):1058-1065.
- [12] Pisani E, Nistor AL, Hasnida A, Parmaksiz K, Xu J, Kok MO., Identifying market risk for substandard and falsified medicines: an analytic framework based on qualitative research in China, Indonesia, Turkey and Romania, *Wellcome Open Res.* 2019 Apr 16;4:70.
- [13] Kalaiselvan V, Srivastava S, Singh A, Gupta SK., Pharmacovigilance in India: Present Scenario and Future Challenges, *Drug Saf.* 2019 Mar;42(3):339-346. (2020年3月23日アクセス)
- [14] Olliaro E, Olliaro P, Ho CWL, Ravinetto R., Legal Uncertainty-The Gray Area around Substandard Medicines: Where Public Health Meets Law, *Am J Trop Med Hyg.* 2019 Nov 18. (2020年3月23日アクセス)
- [15] Rasheed H, Hoellein L, Bukhari KS, Holzgrabe U., Regulatory framework in Pakistan: situation analysis of medicine quality and future recommendations, *J Pharm Policy Pract.* 2019 Sep 11;12:23. (2020年3月23日アクセス)
- [16] Amadi C, Tsui EK., How the quality of essential medicines is perceived and maintained through the pharmaceutical supply chain: A perspective from stakeholders in Nigeria, *Res Social Adm Pharm.* 2019 Nov;15(11):1344-1357. (2020年3月23日アクセス)
- [17] Borup R, Traulsen JM, Kaae S., Regulatory Capture in Pharmaceutical Policy Making: The Case of National Medicine Agencies Related to the EU Falsified Medicines Directive, *Pharmaceut Med.* 2019 Jun;33(3):199-207. (2020年3月23日アクセス)
- [18] Barrett R., Evaluation of community pharmacists' readiness to implement the Falsified Medicines Directive (Directive 2011/62/EC): an English cross-sectional survey with geospatial analysis, *BMJ Open.* 2020 Jan 9;10(1):e033405. (2020年3月23日アクセス)
- [19] Nørfeldt L, Bøtker J, Edinger M, Genina N, Rantanen J., Cryptopharmaceuticals: Increasing the Safety of Medication by a Blockchain of Pharmaceutical Products, *J Pharm Sci.* 2019 Sep;108(9):2838-2841. (2020年3月23日アクセス)
- [20] Schepis TS, Wilens TE, McCabe SE., Prescription Drug Misuse: Sources of Controlled Medications in Adolescents, *J Am*

- Acad Child Adolesc Psychiatry. 2019 Jul;58(7):670-680.e4. (2020年3月23日アクセス)
- [21] Jaccob AA, Yaqoub AA, Rahmani MA., Impact of Abuse of Topical Corticosteroids and Counterfeit Cosmetic Products for the Face: Prospective Demographic Study in Basrah City, Iraq, Curr Drug Saf. 2019 Sep 30. (2020年3月23日アクセス)
- [22] Degardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. J Pharm Biomed Anal 2014; 87: 167-75. (2020年3月23日アクセス)

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	ワーファリンを含む偽造マルチビタミン栄養補助剤により、6か月間で36人に斑状出血、血尿、腹痛、歯肉痛など出血傾向の健康被害が発現した。 ビタミンKの投与により2~11日間の入院で全員健康を回復した(コロンビア)。	ワーファリンを含む偽造マルチビタミン栄養補助剤の摂取	Peña-Acevedo L, Zuluaga AF, Aristizabal-Solis A., A counterfeit multivitamin product inducing severe bleeding disorders in humans, Clin Toxicol (Phila). 2020 Jan 10:1-3.

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	Alfadl 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ボリスシロップ	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	Alfadl 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	Alfadl 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; Alkhtani, et al., 2010; Cockburn et al., 2005; Gautam et al., 2009; Deisingh, 2005; Hellstrom, 2011; Hall et al., 2006; Newton et al., 2008; 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 - ビ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シが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シが含まない薬剤投与	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ルファン摂取	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バイアグラ	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; Alfadi 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人がICUで治療	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、赤/ピンクのカプセルは「南原」と名付けられている)	Kao et al., 2009

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リリシン	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	Alfadl 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	スコプ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	2020	コロンビア	出血傾向の発現	ワーファリンを含む偽造マルチビタミン栄養補助剤	Peña-Acevedo L et al., 2020
50	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

51	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クルヴェーダ薬 (Kamagra)	Barber & Jacyna, 2011
52	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

Alfadl 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., Bennis 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 Eijdsen 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.

Peña-Acevedo L, Zuluaga AF, Aristizabal-Solis A., A counterfeit multivitamin product inducing severe bleeding disorders in humans, *Clin Toxicol (Phila)*. 2020 Jan 10:1-3.

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. Detering 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.

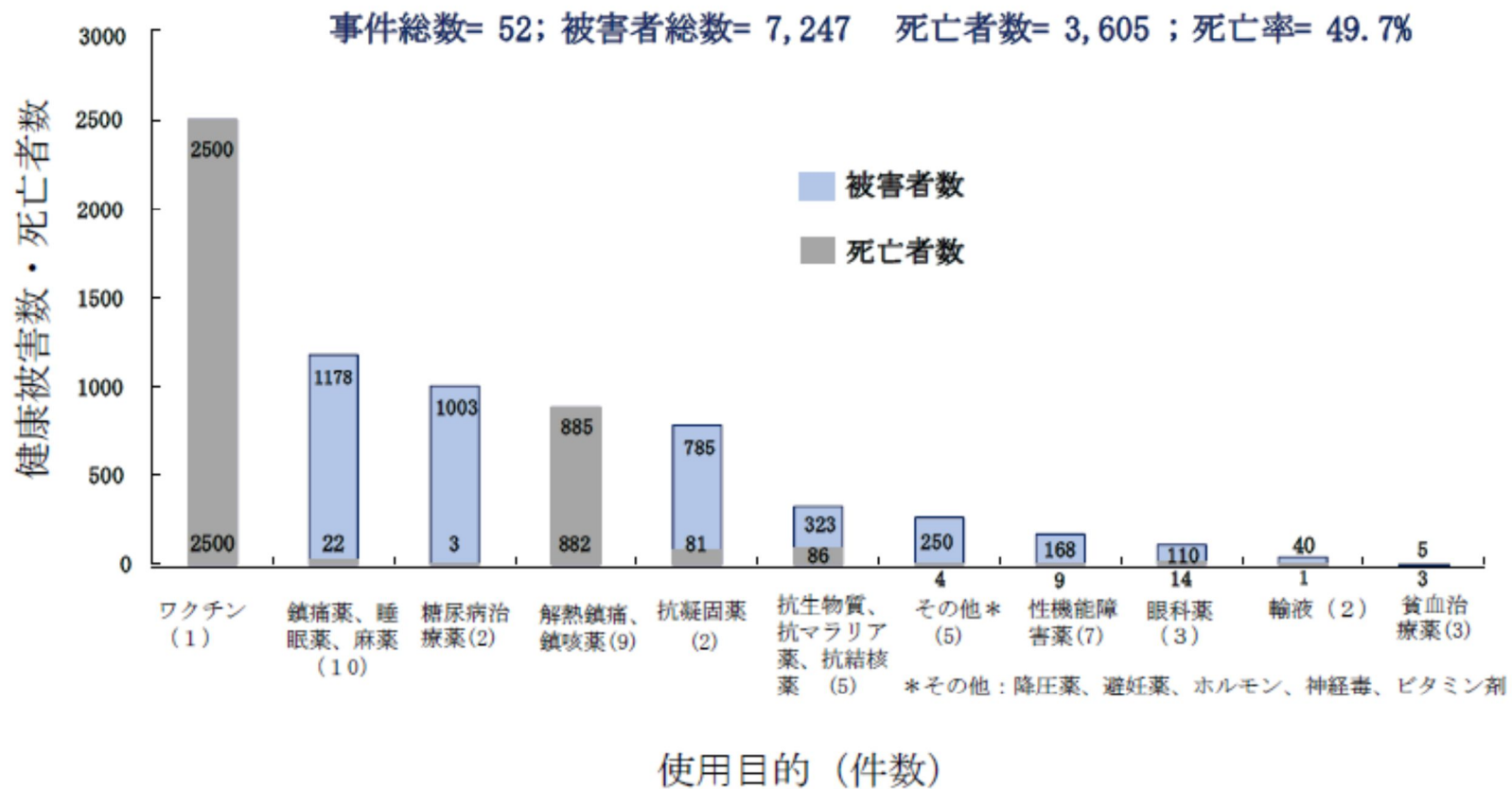


図1 偽造医薬品の使用目的による健康被害者数分類

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、以前より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 が、表示有効成分オルリスタットを含有しない偽造医薬品であることを高速液体クロマトグラフ (HPLC) / 紫外吸光光度計により明らかにしていた。昨年度、本医薬品を高速液体クロマトグラフ-質量分析計 (LC-MS) を用いて分析したところ、数種の未知成分の含有が確認され、そのうちの一種がシブトラミンと同定された。今年度は、シブトラミン以外の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。HPLC トリプル四重極型 MS を用いた Q3 スキャンや PDA クロマトグラムにより含有成分を探索した。候補化合物の標準品を購入し、Zenigal に含有される未知物質と保持時間が一致をするか否かを確認した。

【結果】

Zenigal には、昨年度、確認した未知物質 ~ 以外に、UV 225 nm に強い吸収を持つ未知物質が保持時間 (RT) 18.0 min に検出された。LC-MS 分析により、本未知物質は分子量 177 の (部分) 構造を持つことが示された。さらに、長鎖飽和アルコールの存在が示唆されたため、抗肥満薬セチリスタットの可能性を考えた。しかしセチリスタット標準品とは、HPLC の保持時間が一致せず、同定には至らなかった。

【考察】

Zenigal に含まれる主要な未知成分について、その部分構造の質量値は取得されたが、同定には至らなかった。今後、本未知物質、及びそのフラグメントイオンの精密質量の取得し、同定を進めていく予定である。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きている。

偽造医薬品の流通は開発途上国市場に限ったものではない。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。

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て研究を開始した。

昨年度は LC/MS 分析の Q3 スキャンで見出した未知物質ピーク ~ のうち、未知物質ピーク がシブトラミンであることを同定し、Zenigal 1 カプセルあたり、635 ng のシブトラミンを含有することを明らかにした。一方、UV 225 nm に吸収を持つ未知物

質ピーク は、分子量 151 の化合物と推定し、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示唆された。しかし、ノルエフェドリン重水素標準品と未知成分 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。そこで、今年度は、「Zenigal」に含有されている未知成分の同定を継続した。

B. 研究方法

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。セチリスタット (東京化成工業株式会社) を MeOH に溶解し、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)

インタフェイス電圧：+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

C. 研究結果

Zenigal が偽造医薬品であることを最初に報告した Khan らの論文[1]では、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により Zenigal には UV 225 nm に強い吸収を持つ未知物質が保持時間 (RT) 6.5 min に検出されたと報告している。昨年度の我々の検討において確認した未知物質ピーク (RT 3.5 min) は UV 225 nm に吸収があるものの、強い吸収ではなかった。また Khan らの HPLC-UV 分析[1]と今回の HPLC-MS 分析では、カラムや移動相の組成が異なることから、両分析では、同じ物質であっても RT がかなり異なることも考えられる。以上より、Zenigal には、未知物質ピーク (RT 3.5 min) 以外にも UV 225 nm に強い吸収を持つ未知物質が含まれているのではないかと考えた。そこで、これまで RT 0-15 min の範囲でのみ取得していた PDA データを、今年度は RT 0-25 min まで延ばして取得し、再度、未知物質を確認することとした。

Zenigal を抽出し、LC-MS 分析の全測定範囲で PDA データを同時に取得して、PDA クロマトグラムと MS クロマトグラムを比較

した。この結果、PDA クロマトグラムにおいて、RT 3.5 min の未知物質ピーク 以外に、RT 18.0 min に UV 225 nm に強い吸収をもつピークが認められた(図1)。また、本ピークの UV 吸収スペクトルは、谷本 剛らの 2009 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 分担研究報告書[2]に報告されている Zenigal の未知成分の UV 吸収スペクトルとほぼ一致した(図2)。一方、未知物質ピーク (RT 3.5 min) は、分担研究報告書[2]に報告されている Zenigal の未知成分の UV 吸収スペクトルとは、一致しなかった。よって Khan らの論文[1]に記載の未知物質は、本ピークに由来すると考えられた。

一方、同時に測定した MS 分析では、positive Q3 スキャン及び negative Q3 スキャンの両方において、PDA クロマトグラムとほぼ一致して RT 18.1 min に未知イオンピークを認めた(図1)。本未知イオンピークの MS スペクトルを確認したところ、positive Q3 スキャンでは、m/z 160,178 に、negative Q3 スキャンでは m/z 176 にイオンを検出した(図3)。そこで、positive Q3 スキャン及び negative Q3 スキャンにおいて、それぞれ m/z 178 及び m/z 176 の Extracted Ion Chromatogram (XIC) を作成させたところ、RT 18.1 min にピークが認められた(図4)。以上のことから、本ピークは、分子量もしくは、部分構造が 177 であることが示唆された。

PDA でピークが検出された RT 18.0 min を分取し、核磁気共鳴 (NMR) 分光法及びガスクロマトグラム質量分析計 (GCMS) により分析した。NMR 及び GCMS は、同志社

女子大学薬学部 創薬有機化学研究室 山本 康友准教授の協力を仰いだ。分取量が少なかったため、詳細な解析は不可能であったが、GCMS の結果より、長鎖飽和アルコールの存在が示唆された。そこで、長鎖飽和アルコールの部分構造をもつ抗肥満薬を検索したところ、セチリスタットが該当した。セチリスタットは、2-hydroxy-6-methyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-one(C₉H₇NO₃, MW=177.04)と hexadecanol (C₁₆H₃₃OH, 242.44) がエーテル結合をした構造をしている (図 5)。この構造は、LC/MS の分析結果より、セチリスタットがインソースフラグメンテーションにより断片化された場合、positive Q3 スキャンで negative Q3 スキャンで m/z 176 が検出されることも矛盾しない。これらより、Zenigal に含まれる主要な未知物質がセチリスタットの可能性が示唆された。

セチリスタット標準品の RT が、Zenigal の未知物質のそれと一致するかを確認した。蒸留水及びメタノールに対するセチリスタットの溶解度が非常に低く、十分な濃度で分析できなかったが、セチリスタット標準溶液は、SIM (+) クロマトグラム (m/z 402.60) において、約 17.2 分に小さなピークが確認された。一方、SIM (-) のクロマトグラム (m/z 400.60) では、ピークが確認できなかった (図 6)。一方、Zenigal の未知物質のピークは、UV 検出の結果から、RT 約 18.0 min であり、セチリスタット標準溶液には RT 18.0 min にはピークが認められなかったため、Zenigal に含まれる未知物質はセチリスタットとは考えにくいと結論した。一方で、Zenigal は、SIM (+) クロマトグラム (m/z 402.60) において、約 17.9 分にピークが確認

でき、これは、UV 検出における未知物質のピークと一致した (図 7)。よって、Zenigal の未知物質のピークはセチリスタットではないものの、 m/z 402.60 で検出される部分構造をもつ可能性が示唆された。

D. 考 察

インターネットで入手可能な抗肥満 Zenigal に含まれる未知含有成分の同定を LC-MS を用いて行ったところ、昨年度、確認した未知物質 ~ 以外に、UV 225 nm に強い吸収を持つ未知物質が保持時間 (RT) 18.0 min に検出された。昨年度は、このピークの存在に気がつかず、UV 225 nm に吸収があった未知物質ピーク (RT 3.5 min) が、Khan らの論文[1]や谷本 剛らの 2009 年度厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書[2]に報告されている Zenigal の未知成分に相当すると考えていた。これは、昨年度は PDA クロマトグラムを RT 0-15.0 min の範囲でしか取得していなかったためである。今回、確認した Zenigal の主要な未知物質は、抗肥満薬セチリスタットではないものの、セチリスタットを検出するプリカーサーイオンの m/z 値で検出できることも明らかになった。今後、本未知物質の同定を進めるためには、精密質量の取得が有効と考える。

E. 結 論

偽造医薬品 Zenigal には、UV 225 nm に強い吸収がある未知成分が含まれていることを確認した。この成分は、分子量 177 の部分構造を持つことが示された。さらに、長鎖飽和アルコールの存在が示唆されたため、抗肥満薬セチリスタットの可能性を考えた。しかしセチリスタット標準品とは、

HPLC の保持時間が一致せず、同定には至らなかった。今後、本未知物質、及びフラグメントイオンの精密質量の取得し、同定を進めていく予定である。

F. 引用文献

1. Kimura et al., BMJ Open. 2012;2(3).
e000854
2. 谷本 剛、河野伊保、長坂葉子、沼野 緑、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）分担研究報告書「医薬品等の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究 - 個人輸入ダイエット薬の品質評価と Counterfeit Drug の検出

- 1

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

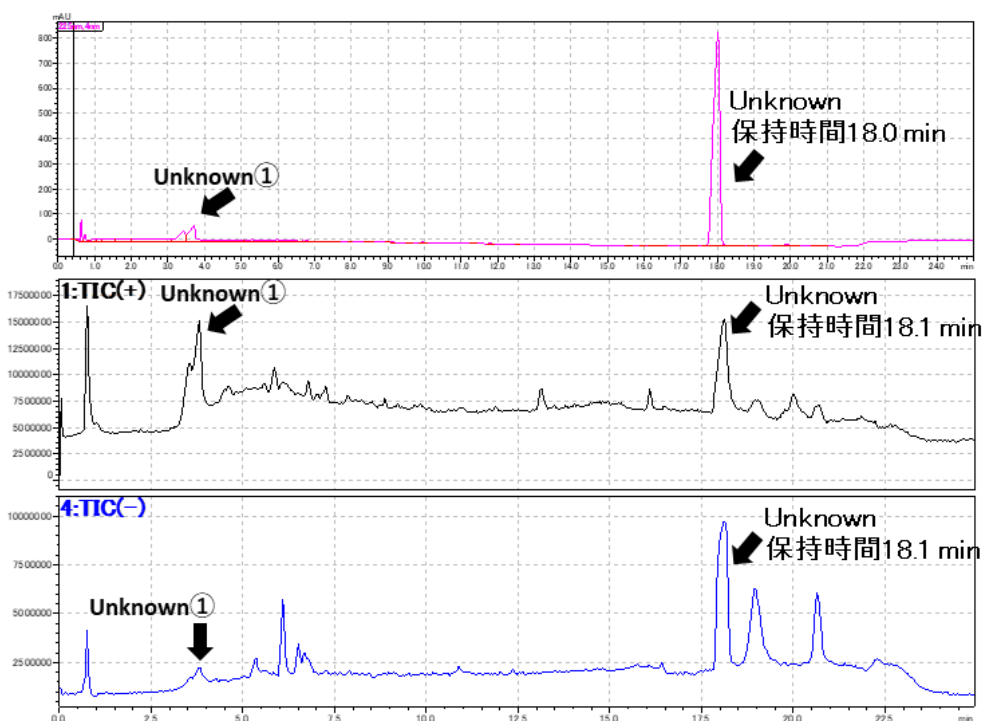


図1 Zenigalに含まれる未知成分ピークの検出

上から順に、PDAクロマトグラム (225 nm)、TICクロマトグラム (positive Q3スキャン)、TICクロマトグラム(negative Q3スキャン)を示す

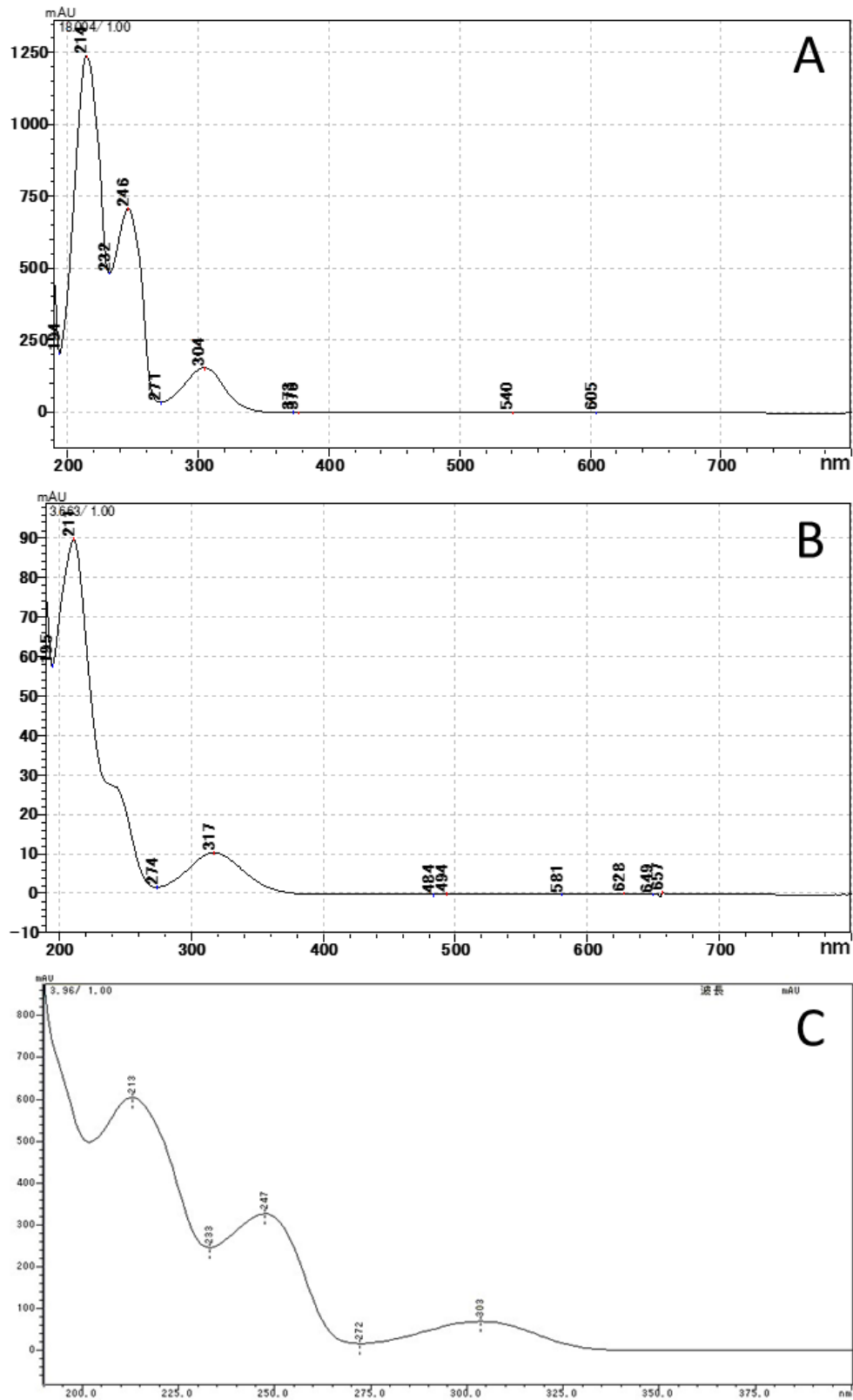


図2 未知物質のUVスペクトル

スペクトルA, B, Cは、それぞれ未知物質ピーク (RT=18.0 min)、未知物質ピーク① (RT=3.5 min)、谷本 剛らの2009年度厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書[2]の未知物質ピークを示す。

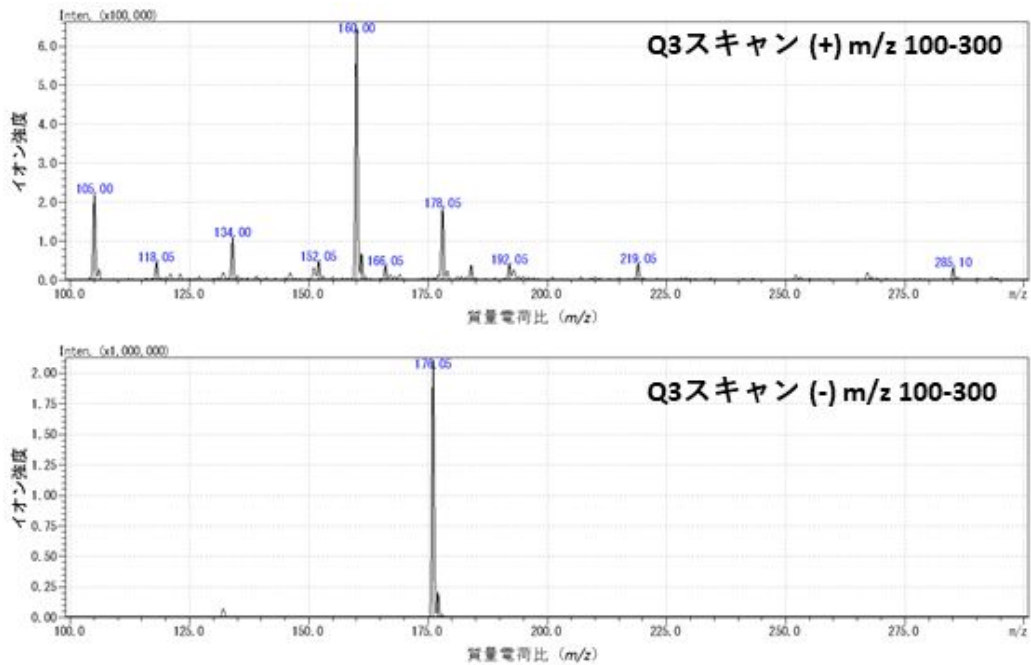


図3 未知ピーク（保持時間18分）のマススペクトル

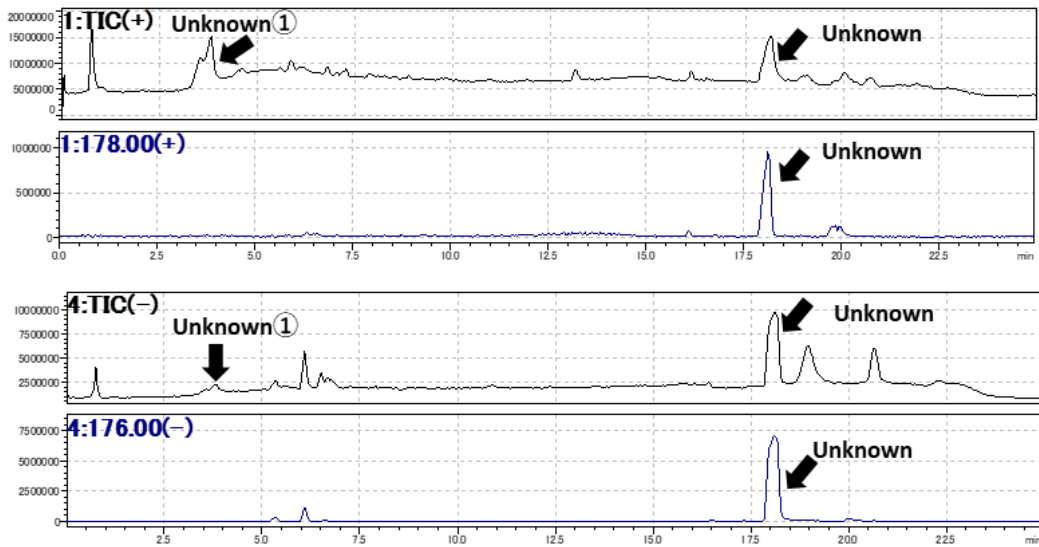


図4 Zenigal抽出物のMSクロマトグラム

上から順に、TICクロマトグラム (positive Q3スキャン)、XICクロマトグラム(m/z 178, positive Q3スキャン)、TICクロマトグラム (negative Q3スキャン)、XICクロマトグラム(m/z 176, negative Q3スキャン)を示す

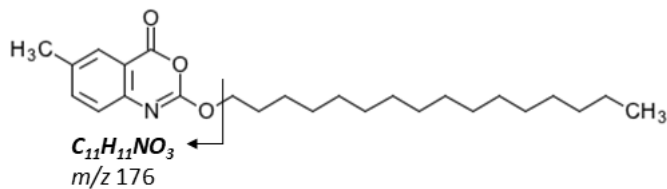


図5 セチリスタット ($C_{25}H_{39}NO_3$, MW=401.582) の構造

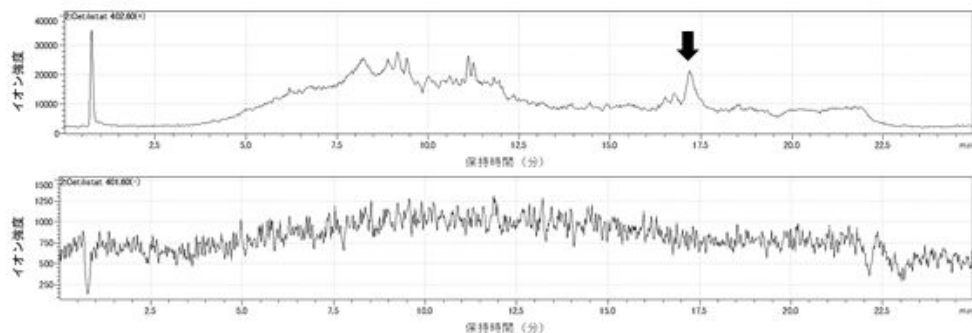


図6 セチリスタット標準溶液におけるSIMクロマトグラム
 上段がSIM (+) クロマトグラム (m/z 402.60)、下段がSIM (-)
 クロマトグラム (m/z 400.60) を示す

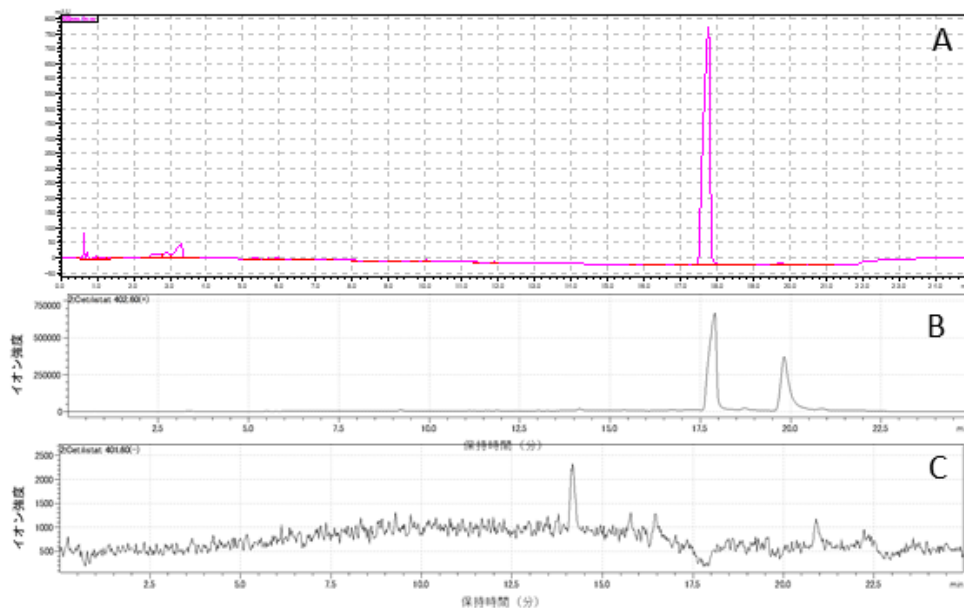


図7 ZenigalにおけるSIMクロマトグラム
 A, B, Cは、それぞれ、UVクロマトグラム、SIM (+) クロマトグラ
 ム (m/z 402.60)、SIM (-) クロマトグラム (m/z 400.60) を示す

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 Mohammad Sofiqur Rahman (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)
高島苑子 (金沢大学医薬保健学域薬学類)
山下陽夏 (金沢大学医薬保健学域薬学類)

研究要旨

【目的】

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、保健衛生上の問題点を明らかにするとともに、偽造品の鑑別方法を探ることを目的とした。本年度は、薬局方に準じた試験法により、製品の品質を評価するとともに、ラマン散乱分析による偽造医薬品鑑別の可能性を検討した。

【方法】

令和元年度にインターネットを介した個人輸入により入手したアモキシシリン/クラブラン酸配合錠 29 サンプルを対象に、各サンプルの医薬品としての品質を評価するために、日本薬局方に準じて、含量、含量均一性、溶出性を確認した。さらに、偽造医薬品鑑別法の確立を目指して、携帯型装置を用いたラマン散乱分析による製品識別の可否について検討した。

【結果・考察】

薬局方に準じて、各サンプルにおけるアモキシシリンとクラブラン酸の含量を確認した結果、9 サンプルにおいて、クラブラン酸の含量過多が認められた。含量均一性試験において、少なくとも7 サンプルが不適合となった。いずれのサンプルにおいても、溶出性に問題は認められなかった。携帯型ラマン散乱分析装置による製品識別を試みた結果、各製品のラマンスペクトルに目視で区別できるほどの違いは見られなかったが、主成分分析の結果、スコアプロットにおいて、大まかではあるが製品ごとにグルーピングできることが確認できた。しかし、製品によっては、スコアプロット位置が重なっていることから、解析方法について、さらに検討する必要があることが示された。

【結論】

個人輸入により入手されたアモキシシリン/クラブラン酸配合剤には、品質に問題がある製品が混在することが明らかになった。携帯型装置を用いたラマン散乱分光分析による偽造医薬品鑑別法の確立に向けて、今後、対象を拡大するとともに、解析方法について、さらに検討する必要性が示された。

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つた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。

令和元年度には、インターネット上の医薬品個人輸入代行業者を介してAMPC/CVA配合剤31サンプルを入手し、広告サイトの観察、真正性調査および外観観察を行った(表1)。その結果、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疑われた。また、いずれのサンプルも処方箋を提示することなく入手でき、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示された。真正性に

ついては、一部の製造業者から回答が得られたのみで、偽造性については明らかになっていない。

本年度は、前年度に入手したAMPC/CVA配合剤について、薬局方に基づく品質評価を行った。また、偽造医薬品鑑別法の確立を目指して、ラマン散乱分光分析による製品鑑別を試みた。

B. 方法

B-1. 対象

令和元年にインターネットを介した個人輸入により入手したAMPC/CVA(500mg/125mg)配合剤29サンプル、AMPC/CVA(250mg/125mg)配合剤1サンプル、およびAMPC/CVA(125mg/62.5mg)配合剤1サンプルの計31サンプルを対象製品とした。

B-2. 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-3. ラマン分光分析

携帯型ラマン分光光度計 Inspector500 (SciAps Inc., WY, USA) を用い、各サンプルの錠剤を測定した。以下の条件で測定を行った。

- レーザー波長：1030 nm
- レーザーパワー：30 mW
- 露光時間：自動設定（最大 8 sec.）
- 測定回数：連続 5 回

また、多変量解析ソフト The Unscrambler X ver. 10.5 (CAMO Software AS, Oslo, Norway) を使用して主成分分析を行った。その際前処理として、平滑化(ガウス関数フィルター法)、ベースライン補正、正規化を行った。

B-4. AMPC/CVA 配合剤の品質試験

品質試験は米国薬局方(USP)41 版(2018) に準じて、含量試験、含量均一性試験、および溶出試験を行った。定量は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて紫外可視光検出(HPLC-UV法)にて行った。

B-4-1. 試薬

オーグメンチン配合錠 250RS (Lot No. 381355, GlaxoSmithKline K.K., Tokyo, Japan) を正規卸売販売業者より購入し、標準製剤として用いた。Clavulanate lithium は、The United States Pharmacopeial Convention (Rockville, MD, USA) より reference standard を購入し、使用した。Amoxicillin trihydrate は、the Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health (タイ) より Department of Medical Sciences Reference Standard (DMSRS) を購入し使用した。リン酸 2 水素ナトリウム 2 水和物と HPLC 用メタノール (FUJIFILM Wako Pure Chemical

Corporation, Osaka, Japan) を購入し、使用した。

B-4-2. 定量試験

定量試験は、USP41 の定量法を一部改変し、HPLC-UV 法により行った。カラムは、Shim-pack CLC-ODS (M) 15 cm (SHIMADZU, Kyoto, Japan) を使用した。移動相には、リン酸緩衝液 (pH 4.4) : メタノール = 95 : 5 を用い、流速は 1.0 mL/min、測定波長は 220 nm とした。試料注入量は 20 µL とした。測定ごとに検量線を引くことで、System Suitability Test の代替法とした。1 サンプル当たり 10 錠を個別に測定し、表示量に対する有効成分の含量率 (%) を求め、10 錠の平均値と Coefficient of Variation (CV) 値を求めた。10 錠の有効成分の平均含量率が USP41 規定の基準値内 (90.0-120.0%) にあるものを適合とした。定量試験の実験の手順は Annex 9. に示す。

B-4-3. 含量均一性試験

含量均一性試験は、USP41 の製剤均一性試験法の一部を改変し、HPLC-UV 法を用いて定量試験と同じ測定条件で行った。

USP41 に従い、10 個についてそれぞれの質量を精密に量り、判定値 (Acceptance Value: AV) を計算するとき、この値が 15.0 % (L1%) を超えないときは適合とした (1st stage)。

判定値は以下の式から算出された。

$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + ks$$

M : 特に規定している場合以外は表示量 (100.0%) を用いた

\bar{X} : x_1, x_2, \dots, x_n の平均値

x_1, x_2, \dots, x_n : 試験した個々の試料に含まれる主薬含量 (表示量に対する%)

n：試験した試料の全個数

k：判定係数、試料数が10のときは $k=2.2$ 、
30のときは $k=1.9$ とした

s：試料の標準偏差

1錠でも含量率が $(1-L2*0.01)M$ より小さく、 $(1+L2*0.01)M$ より大きい場合は final stage でも不適合とした。 $L1=15.0$, $L2=25.0$ 。もし $\bar{X} < 98.5\%$ である場合は $M=98.5\%$ となり、 $(1-25*0.01)*98.5=73.88\%$ より小さく、 $(1+25*0.01)*98.5=123.13\%$ より大きい場合は不適合となる。

B-4-4. 溶出試験

溶出試験は、USP41 に記載された溶出試験法の一部を改変し、HPLC-UV 法を用いて定量試験と含量均一性試験と同じ HPLC 測定条件で測定した。溶出試験器は、NTR-VS6P DISSOLUTION TESTER (Toyama, Osaka, Japan) を使用した。1 サンプルにつき 6 錠それぞれの溶出率とその CV 値を算出した。合否の判定基準は USP41 に従い、溶出率が 30 分間で $Q+5\%$ (AMPC, $Q=85$; CVA, $Q=80$) 以上であれば適合とした (1st stage)。溶出試験の実験手順を Annex 10. に示す。

2 錠以上が、溶出率 $Q-15\%$ 以下または 1 錠でも $Q-25\%$ 以下である場合、final stage でも不適合の判定となる。

AMPC : $Q=85\%$, $Q+5=90\%$, $Q-15=70\%$, $Q-25=60\%$

CVA : $Q=80\%$, $Q+5=85\%$, $Q-15=65\%$, $Q-25=55\%$

C. 結果

C-1. AMPC/CVA 配合剤の品質試験

各試験の結果を表 2-1, 2-2 に示した。全 31 サンプルのうち、2 サンプルは錠数不足

により品質試験を行うことができなかった。

定量試験、含量均一性試験、溶出試験の全ての試験に適合したサンプルを品質が良好であるとする、29 サンプル中 12 サンプル (41.3%) が品質不良医薬品であった。

C-1-1. 定量試験

定量試験におけるそれぞれの個別データを表 3-1 に示した。

品質試験を行った AMPC/CVA 配合剤 29 サンプルのうち、8 サンプルが定量試験において品質不良となった。品質不良となったサンプルはいずれも CVA の含量が 22.1-34.6% 多かった。

C-1-2. 含量均一性試験

含量均一性試験におけるそれぞれの個別データを表 3-1 に示した。含量均一性試験における 1st stage において問題のあったサンプルは 2nd stage を行い、その結果を表 3-2 に示した。

品質試験を行った AMPC/CVA 配合剤 29 サンプルのうち、12 サンプルが 1st stage において不適合となり、2nd stage において 7 サンプルが不適合となった。1st stage において不適合となった残りの 5 サンプルは錠数不足のため 2nd stage を行うことはできなかった。

C-1-3. 溶出試験

溶出試験における 1st stage の個別データを表 4 に示した。

品質試験を行った AMPC/CVA 配合剤 29 サンプルは全て 1st stage において適合となった。

C-2. ラマン分光分析

得られたスペクトルを図 1 に示す。AMPC

のスペクトルには 840 cm^{-1} 、 1240 cm^{-1} 、 1660 cm^{-1} 付近に鋭いピークが見られる⁵⁾。測定したサンプルの中には、AMPC と同じ波数にピークを有するものがあった。その他のピークは、添加物由来のピークであると考えられた。

主成分分析の結果、スコアプロットにおいて、製品ごとにプロットされる位置がまとまっていることが確認された(図2)。インドと日本で製造されたオーグメンチンにおいて、プロット位置は比較的近かった。一方、スロベニアとインドで製造されたACPTUにおいて、それぞれのプロット位置は、離れていた。製造国でのまとまりは、特に観察されなかった。

D. 考察

D-1. 個人輸入 AMPC/CVA 配合剤の品質

本試験では、AMPC/CVA 配合剤について含量の測定、含量均一性試験および溶出試験を実施した。

成分含量を測定した結果、表 5-1 の No.5, 7, 10, 14, 15, 16, 27, 28, 31 の 9 サンプルがクラブラン酸の含量過多により、不適合となった。CVA は分解しやすいため、製造会社が流通時のCVAの分解による含量の低下を予想して、製造段階ではCVAの含量が多い製剤を製造している可能性が考えられる。

また、含量均一性試験において表 5-1 の No.5, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 16, 17, 27, 28, 31 の 12 サンプルが均一性に問題がある可能性が示唆された。

溶出試験においては、29 サンプル全てが適合となった。含量不足のサンプルはなかったことから、溶出性に問題のあるサンプルはなかったものと考えられた。

今回、CVA の含量過多が検出されたサンプルは、タイ製「AMK」とインド製「Cipmox CV」に偏っていた。また、含量均一性試験にのみ不適合であったインド製「ZYLOMOX-CV」においても、CVA の含量過多が認められた。容易に分解することが知られているCVAが多く含まれていたことについて、分解しやすいから多めに混合した可能性は否定できない。

D-1-2. 東南アジア流通品との比較

2009年にカンボジアで入手したAMPC/CVA配合剤の42.4%が品質試験で不適合であった²⁾。カンボジアで流通している品質不良が指摘されたAMPC/CVA配合剤と同じ製造会社の製品は、日本語の個人輸入代行サイトで取り扱われておらず、今回入手したサンプルのなかにカンボジアで入手されたAMPC/CVA配合剤と同じ製造会社の製品はなかったため、東南アジア流通品との品質差は明らかにできていない。しかし、今後日本にも品質不良品がネット経由で輸入される恐れはある。また、実際に2019年に発行されたWHO医薬品関連警報では、ハイチで偽造AMPC/CVA製品が流通していることが報告されている。したがって、個人輸入によりこれらの偽造医薬品を服用し、有害事象や予期しない有効性の欠如に苦しむ恐れがある⁶⁾。

D-2. ラマン分光分析

各サンプルのラマンスペクトルは互いに類似していたが、主成分分析では異製品間での差が抽出されており、製品により含有成分の種類や濃度に違いがあると考えられる。また、AMPC由来である可能性のあるピークは、サンプルにより強度が異なっ

た。これは添加剤の違い、あるいはフィルムコートの違いに起因する可能性が示唆された。今後、添加剤の影響等について、より詳細に検討することにより、定性的な判別も可能になるかもしれない。

製造国が異なる同じ製品名のサンプルにおいて、主成分分析の結果、オーグメンチンの場合、製造国が異なっても、ラマンスペクトルは比較的類似していることが示された。一方で、ACPTU の場合には、スロベニア製とインド製でスコアプロッチ位置が離れており、ラマンスペクトルの類似性は低いものと考えられた。同一製品であっても製造国が異なれば、使用する原薬等の違いにより、異なるラマンスペクトルを示す可能性が示唆された。ラマン散乱分析による偽造医薬品鑑別の実装には、真正品より得られたラマンスペクトルのライブラリの構築が必須である。本研究結果より、真正品ライブラリを構築する際には、製造ライン毎にコントロールとなる真正品のスペクトルを得る必要があると考えられた。

D-3. 医薬品個人輸入における保健衛生上の問題点

昨年度行った真正性調査の結果、個人輸入により日本に流入する AMPC/CVA 配合剤に偽造品は確認されなかった⁷⁾。しかし、品質不良医薬品の国内流入が確認された。ラマン散乱分析で偽造医薬品やこれらの低品質薬を検出するためには、さらなる検討が必要である。サイトや製品の外観だけで品質を判断することは難しく、特に自己判断による抗生剤の使用は、不適正使用による予期しない有害事象の発現が懸念されるばかりか、耐性菌の出現に影響を及ぼす可能性もないとは言いきれない。副作用被害

救済制度の対象にもならない個人輸入された医薬品の使用は、極力避けるべきである。

インターネットを介した医薬品の個人輸入を誰もが利用できる現在、消費者は偽造品・品質不良医薬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、消費者へ個人輸入に関する正しい情報を発信し、注意喚起をする必要がある。さらに、消費者が利便性等を優先し個人輸入をしたとしても、不利益を被ることのないように、税関での差し止めや違法な個人輸入代行業者や発送業者の監視・撤廃を強化していかなければならない。

D-4. 本研究の限界

本研究では、インターネット上の医薬品個人輸入代行業者のサイトを介して対象医薬品を入手した。このサイトは日本語のサイトに限られており、インターネット上では、さらに多くの AMPC/CVA 配合剤が取引されているものと考えられることから、本研究は、一部の AMPC/CVA 配合剤を入手し、評価したものでありは、本研究結果から、インターネット上に流通する医薬品の品質実態を評価することは困難である。

E. 結論

本研究において、偽造 AMPC/CVA 配合剤は見つからなかった。しかし、一部の製品において、品質不良が示唆された。ラマン散乱分光分析等による偽造医薬品鑑別の可能性も期待できる一方で、消費者自身の危険意識の向上も重要な課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表なし

2. 研究発表なし

G. 参考文献

- 1) 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「インターネットを通じて国際流通する医薬品の保健衛生と規制に関する調査研究」
- 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) Wei Ji, Li Wang, He Qian, Weirong Yao: Quantitative Analysis of Amoxicillin Residues in Foods by Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. *Spectroscopy Letters*, 47:451-457, 2014.
- 6) WHO: Essential medicines and health products. Medical Product Alert N° 11/2019. https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug_alert-11-2019/en/
- 7) 吉田直子, 高島苑子: 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. 厚生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究「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, 平成 30 年度研究報告書, p. 70-84, 2019 年 3 月 31 日.

表 1. 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 1. 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 2-1. 品質試験の結果 (サマリー)

Dissolution test				Content Uniformity test			Quantity test		Test summary			
Pass	Fail			Pass	Fail		Pass	Fail	All pass	Any fail		
	first*	second*	final		first	final				first*	second*	final
29	0	0	0	17	5	7	21	8	17	5	0	7
(100.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(58.6%)	(17.2%)	(24.1%)	(72.4%)	(27.6%)	(58.6%)	(17.2%)	(0.0%)	(24.1%)

n=29 製品

*Two samples were not tested for quality because of insufficient number of samples.

表 2-2. 品質試験の結果（製品ごと）

ID	Serial No.	含量試験	含量均一性試験	溶出試験	Any fail
1	1-AN-ME-625-SG	Pass	Pass	Pass	Pass
2	2-AN-ME-625-SG-L1	Pass	Pass	Pass	Pass
3	2-AN-ME-625-SG-L2	Pass	Pass	Pass	Pass
4	3-AK-RX-625-TH-L1	Pass	Pass	Pass	Pass
5	3-AK-RX-625-TH-L2	Fail	Fail	Pass	Fail
6	3-AV-LE-625-TH	Pass	Fail	Pass	Fail
7	4-AK-RX-625-TH	Fail	Fail	Pass	Fail
8	4-AV-LE-625-TH	Pass	Fail	Pass	Fail
9	5-AK-RX-625-TH-L1	錠剤不足により判定不可			
10	5-AK-RX-625-TH-L2	Fail	Fail	Pass	Fail
11	5-AV-LE-625-TH	Pass	Pass	Pass	Pass
12	6-AN-GL-187.5-SG	Pass	Pass	Pass	Pass
13	6-AN-GL-375-SG	Pass	Pass	Pass	Pass
14	7-AK-RX-625-TH-L1	Fail	Fail	Pass	Fail
15	7-AK-RX-625-TH-L2	Fail	Fail	Pass	Fail
16	8-AK-RX-625-TH	Pass	Fail	Pass	Fail
17	9-ZV-SI-625-IN	Pass	Fail	Pass	Fail
18	10-AP-LE-625-US-L2D1	Pass	Pass	Pass	Pass
19	10-AP-LE-625-US-L2D2	Pass	Pass	Pass	Pass
20	10-AP-LE-625-US-L1	Pass	Pass	Pass	Pass
21	10-AP-MI-625-US-D1	Pass	Pass	Pass	Pass
22	10-AP-MI-625-US-D2	Pass	Pass	Pass	Pass
23	10-AP-MI-625-US-D3	Pass	Pass	Pass	Pass
24	11-AN-ME-625-IN	Pass	Pass	Pass	Pass
25	11-OV-ME-625-IN	Pass	Pass	Pass	Pass
26	11-CM-AL-625-IN	Pass	Pass	Pass	Pass
27	12-AK-RX-625-TH-L2D1	Fail	Fail	Pass	Fail
28	12-AK-RX-625-TH-L2D2	Fail	Fail	Pass	Fail
29	12-AK-RX-625-TH-L1	錠剤不足により判定不可			
30	13-AK-RX-625-TH	Pass	Pass	Pass	Pass
31	14-CV-MA-625-IN	Fail	Fail	Pass	Fail

表 3-1. 含量試験および含量均一性試験の 1st stage の結果

ID	Sample Code	Generic	% of Quantity Capsule 1	% of Quantity Capsule 2	% of Quantity Capsule 3	% of Quantity Capsule 4	% of Quantity Capsule 5	% of Quantity Capsule 6	% of Quantity Capsule 7	% of Quantity Capsule 8	% of Quantity Capsule 9	% of Quantity Capsule 10	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	AV (Acceptance Value)	Judge
1	1-AN-ME-625-SG	Amoxicillin	110.0	109.5	109.5	110.1	111.5	108.1	107.3	110.2	110.4	108.9	109.6	1.2	1.1	11.0	Pass
		Clavulanic Acid	113.3	114.8	113.4	114.5	113.7	112.2	114.2	113.2	113.2	113.2	113.3	113.6	0.8	0.7	13.5
2	2-AN-ME-625-SG-L1	Amoxicillin	113.8	112.1	113.4	112.6	115.5	113.7	112.0	113.4	112.7	115.7	113.5	1.3	1.1	15.0	Pass
		Clavulanic Acid	114.5	114.9	114.4	112.5	115.8	113.4	114.4	114.0	112.6	114.3	114.1	114.1	1.0	0.9	15.0
3	2-AN-ME-625-SG-L2	Amoxicillin	105.5	106.5	107.4	107.4	104.8	111.1	106.8	114.2	113.0	110.4	108.7	3.2	3.0	15.0	Pass
		Clavulanic Acid	110.7	111.0	113.8	112.6	109.0	113.3	109.6	113.0	114.0	113.8	112.1	1.8	1.6	15.0	Pass
4	3-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	104.8	104.4	103.4	103.3	102.9	105.3	104.6	104.2	103.7	104.1	104.1	0.7	0.7	4.4	Pass
		Clavulanic Acid	111.1	113.7	113.5	110.5	110.3	108.9	109.8	108.2	107.2	108.2	110.1	2.2	2.0	13.9	Pass
5	3-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	100.0	97.0	100.7	99.6	96.9	99.4	96.7	100.5	99.3	93.5	98.4	2.3	2.3	5.6	Pass
		Clavulanic Acid	131.1	132.3	136.5	108.9	128.2	106.6	131.3	134.2	127.5	124.9	126.1	10.2	8.1	49.2	Fail
6	3-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	111.2	100.3	107.4	106.1	106.3	107.7	106.4	106.6	106.8	106.7	106.5	2.7	2.5	11.4	Pass
		Clavulanic Acid	111.7	119.4	116.0	111.8	113.2	114.2	111.8	113.8	114.3	110.7	113.7	2.6	2.3	18.4	Fail
7	4-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	99.4	101.1	100.4	99.7	99.5	98.2	99.0	102.8	98.5	98.7	99.8	1.4	1.4	3.4	Pass
		Clavulanic Acid	131.8	134.3	131.1	139.8	131.7	131.6	135.3	139.4	134.1	136.7	134.6	3.2	2.4	40.8	Fail
8	4-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	107.7	106.4	106.0	104.8	107.7	105.0	105.3	106.3	107.0	107.5	106.4	1.1	1.0	7.5	Pass
		Clavulanic Acid	112.8	118.8	109.8	112.1	111.8	112.3	109.1	112.8	111.3	110.6	112.1	2.7	2.4	17.0	Fail
9	5-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	Not tested due to insufficient number of samples														
		Clavulanic Acid	Not tested due to insufficient number of samples														
10	5-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	102.5	106.8	104.0	101.8	105.4	102.0	103.6	103.8	102.1	102.1	103.4	1.7	1.6	5.9	Pass
		Clavulanic Acid	131.6	134.0	132.1	133.3	132.4	109.4	133.0	130.3	132.5	131.0	130.0	7.3	5.6	46.0	Fail
11	5-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	107.8	107.4	106.3	104.5	107.2	108.0	106.6	107.0	107.4	106.7	106.9	1.0	0.9	7.8	Pass
		Clavulanic Acid	110.1	108.5	109.5	108.1	106.6	109.7	107.5	100.7	108.5	106.3	107.5	2.7	2.5	12.5	Pass
12	6-AN-GL-187.5-SG	Amoxicillin	98.7	99.8	100.0	99.5	100.3	98.3	99.9	99.7	99.8	99.9	99.6	0.6	0.6	1.5	Pass
		Clavulanic Acid	109.8	108.1	110.7	104.0	108.5	108.5	107.5	109.7	103.4	107.5	107.8	2.4	2.2	12.0	Pass
13	6-AN-GL-375-SG	Amoxicillin	99.9	101.4	100.1	100.2	101.2	99.7	101.6	99.7	99.9	101.1	100.5	0.7	0.7	1.8	Pass
		Clavulanic Acid	108.5	107.6	108.2	113.3	111.2	107.8	107.2	107.5	112.4	111.0	109.5	2.3	2.1	13.4	Pass
14	7-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	101.3	99.8	101.5	98.8	98.5	101.5	100.0	101.1	98.6	99.2	100.0	1.2	1.2	3.0	Pass
		Clavulanic Acid	135.3	143.7	131.8	134.7	111.1	131.3	141.7	113.0	128.3	131.4	130.2	10.7	8.2	54.4	Fail
15	7-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	97.1	100.3	99.2	98.9	98.4	97.0	99.8	99.3	98.6	97.9	98.6	1.1	1.1	2.6	Pass
		Clavulanic Acid	112.0	134.6	133.7	144.2	142.3	112.2	114.3	137.3	121.2	128.0	128.0	12.3	9.6	56.1	Fail
16	8-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	100.3	99.3	98.4	103.6	100.0	103.5	99.1	98.3	100.1	100.5	100.3	1.9	1.9	4.5	Pass
		Clavulanic Acid	131.3	132.9	137.1	131.8	134.9	130.3	131.6	136.1	130.0	134.8	133.1	2.5	1.9	37.6	Fail

17	9-ZV-SI-625-IN	Amoxicillin	99.9	101.1	102.1	99.8	102.7	97.7	100.6	100.7	99.6	101.3	100.6	1.4	1.4	3.5	Pass
		Clavulanic Acid	121.0	118.9	122.8	112.8	118.8	117.1	116.9	130.0	111.6	117.8	118.8	5.2	4.3	29.7	Fail
18	10-AP-LE-625-US-L2D1	Amoxicillin	101.6	100.0	99.0	100.9	99.6	99.1	100.2	99.1	101.1	99.6	100.0	0.9	0.9	2.2	Pass
		Clavulanic Acid	112.3	112.1	111.6	109.1	113.1	107.7	109.4	112.5	109.3	114.9	111.2	2.2	2.0	15.1	Pass
19	10-AP-LE-625-US-L2D2	Amoxicillin	102.2	98.7	98.6	98.3	99.7	100.6	99.1	101.6	98.6	100.1	99.8	1.3	1.3	3.3	Pass
		Clavulanic Acid	112.9	111.0	113.0	115.2	111.9	112.7	113.1	114.8	114.5	114.9	113.4	1.4	1.2	15.3	Pass
20	10-AP-LE-625-US-L1	Amoxicillin	114.6	111.1	114.0	111.4	115.4	112.2	111.1	113.1	110.9	112.0	112.6	1.6	1.4	14.9	Pass
		Clavulanic Acid	114.0	111.0	109.8	110.5	114.8	113.3	113.1	112.1	114.9	113.1	112.6	1.8	1.6	15.4	Pass
21	10-AP-MI-625-US-D1	Amoxicillin	105.4	102.5	102.8	101.2	105.7	106.3	105.8	103.1	101.4	102.5	103.7	1.9	1.9	6.8	Pass
		Clavulanic Acid	109.0	107.7	108.4	109.0	110.8	108.9	107.0	107.9	108.8	109.9	108.7	1.1	1.0	9.8	Pass
22	10-AP-MI-625-US-D2	Amoxicillin	96.5	94.3	94.5	94.5	94.6	93.7	94.0	94.6	93.6	94.6	94.5	0.8	0.8	5.9	Pass
		Clavulanic Acid	117.3	118.5	112.8	109.6	118.5	116.9	116.8	111.2	117.5	117.9	115.7	3.2	2.8	15.4	Pass
23	10-AP-MI-625-US-D3	Amoxicillin	93.8	97.0	94.6	94.0	94.7	93.5	93.8	93.6	91.2	94.7	94.1	1.4	1.5	7.9	Pass
		Clavulanic Acid	111.9	111.8	113.1	112.5	114.4	114.2	114.2	111.2	112.0	113.3	112.9	1.1	1.0	14.1	Pass
24	11-AN-ME-625-IN	Amoxicillin	112.8	111.7	112.5	112.8	115.8	111.3	112.5	114.1	113.2	110.1	112.7	1.5	1.4	14.9	Pass
		Clavulanic Acid	112.8	112.8	112.9	113.2	114.2	113.6	113.3	114.9	114.3	110.5	113.3	1.2	1.1	14.6	Pass
25	11-OV-ME-625-IN	Amoxicillin	93.7	93.9	93.5	94.2	94.3	94.4	95.2	98.5	95.2	95.5	94.8	1.5	1.5	7.2	Pass
		Clavulanic Acid	111.1	111.0	114.2	111.8	111.6	110.6	111.8	113.4	112.2	112.0	112.0	1.1	1.0	13.2	Pass
26	11-CM-AL-625-IN	Amoxicillin	97.9	94.8	94.6	94.7	95.7	94.8	94.5	94.9	98.0	95.6	95.6	1.3	1.4	6.1	Pass
		Clavulanic Acid	111.3	110.0	107.2	113.8	112.4	112.4	109.4	106.4	109.4	108.8	110.1	2.4	2.2	14.3	Pass
27	12-AK-RX-625-TH-L2D1	Amoxicillin	99.2	98.9	98.8	99.8	98.3	98.5	99.0	99.0	98.5	98.7	98.9	0.4	0.4	1.0	Pass
		Clavulanic Acid	130.4	130.9	129.7	135.9	131.1	129.6	129.7	128.1	134.9	130.4	131.1	2.4	1.9	35.4	Fail
28	12-AK-RX-625-TH-L2D2	Amoxicillin	97.5	97.3	99.7	96.8	96.6	97.2	97.3	98.8	97.1	96.7	97.5	1.0	1.0	3.4	Pass
		Clavulanic Acid	128.8	126.0	130.0	128.6	109.1	107.0	107.8	128.1	128.6	126.6	122.1	9.8	8.0	44.1	Fail
29	12-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	Not tested due to insufficient number of samples														
		Clavulanic Acid	Not tested due to insufficient number of samples														
30	13-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	105.5	102.7	103.9	101.6	105.6	100.3	98.8	98.7	100.1	99.7	101.7	2.6	2.6	6.5	Pass
		Clavulanic Acid	109.9	110.6	108.5	109.7	111.7	109.7	109.7	108.3	109.7	108.9	109.7	1.0	0.9	10.6	Pass
31	14-CV-MA-625-IN	Amoxicillin	97.8	97.8	97.8	98.2	97.7	96.9	98.8	96.7	97.4	98.4	97.8	0.6	0.6	2.3	Pass
		Clavulanic Acid	130.4	130.6	137.9	136.5	134.8	130.0	129.5	128.1	135.2	134.9	132.8	3.4	2.6	39.4	Fail

含量試験:10錠の平均が 90.0-120.0%で品質良好、含量均一性試験: AV 値が 15 以下で品質良好

表 3-2. 含量均一性試験の 2nd stage の結果

ID	Sample Code	Generic	% of Quantity Capsule 1	% of Quantity Capsule 2	% of Quantity Capsule 3	% of Quantity Capsule 4	% of Quantity Capsule 5	% of Quantity Capsule 6	% of Quantity Capsule 7	% of Quantity Capsule 8	% of Quantity Capsule 9	% of Quantity Capsule 10	% of Quantity Capsule 11	% of Quantity Capsule 12	% of Quantity Capsule 13	% of Quantity Capsule 14	% of Quantity Capsule 15	% of Quantity Capsule 16	% of Quantity Capsule 17	% of Quantity Capsule 18	% of Quantity Capsule 19	% of Quantity Capsule 20	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	AV (Acceptance Value)	Judge	
5	3-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				5.6			Pass		
		Clavulanic Acid	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				49.2			Fail		
6	3-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	105.7	107.2	105.2	106.2	105.6	105.7	106.5	105.8	104.9	103.3	105.5	107.2	107.1	105.2	105.2	106.2	103.5	106.3	105.4	104.0	105.9	1.8	1.7	8.0	8.0	Pass
		Clavulanic Acid	117.9	113.9	118.4	112.0	114.7	114.7	119.5	112.2	112.6	111.4	111.6	115.7	125.7	104.7	113.7	105.6	104.6	122.1	122.7	112.6	114.1	4.8	4.2	22.3	22.3	Fail
7	4-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	97.3	91.5	93.5	93.1	106.3	104.5	94.7	92.8	101.1	90.9	110.1	112.3	110.3	109.9	112.1	111.3	111.5	110.6	111.6	114.1	102.6	7.2	7.0	15.6	15.6	Fail
		Clavulanic Acid	119.4	120.7	124.2	121.1	124.0	117.3	123.0	117.5	117.8	117.1	118.4	120.8	120.8	116.6	119.4	117.2	117.0	119.8	117.8	119.0	124.5	7.7	6.2	38.4	38.4	Fail
8	4-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	104.3	101.9	104.0	105.1	106.1	105.1	104.8	103.1	103.3	106.6	103.9	101.0	103.2	105.5	103.2	103.8	101.0	104.4	103.0	103.7	104.7	1.8	1.7	6.8	6.8	Pass
		Clavulanic Acid	110.4	108.3	109.9	110.0	111.0	109.1	111.1	107.6	107.5	112.1	120.8	119.5	110.9	113.1	120.0	120.6	117.6	102.7	120.7	121.9	112.9	4.8	4.3	21.1	21.1	Fail
10	5-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	95.9	95.2	100.1	99.2	97.1	100.0	93.7	101.3	96.9	93.3	94.2	94.9	99.3	95.3	103.4	94.6	99.4	94.4	94.0	100.0	99.2	4.0	4.0	7.9	7.9	Pass
		Clavulanic Acid	138.1	135.2	138.0	136.2	130.7	142.9	135.3	136.8	139.0	142.8	139.3	143.0	135.9	136.8	130.7	135.2	133.0	121.2	146.4	138.1	134.5	6.8	5.1	46.6	46.6	Fail
14	7-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				3.0			Pass		
		Clavulanic Acid	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				54.4			Fail		
15	7-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				2.6			Pass		
		Clavulanic Acid	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				56.1			Fail		
16	8-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	111.7	113.5	109.3	108.0	109.8	108.9	109.6	110.2	109.2	107.6	108.7	110.7	111.7	111.2	110.3	102.5	113.5	112.3	110.5	110.3	106.8	5.1	4.8	15.5	15.5	Fail
		Clavulanic Acid	112.8	115.8	113.3	111.6	117.6	111.5	111.3	111.9	114.8	109.1	113.7	114.9	115.0	114.9	116.4	104.6	110.0	112.7	113.5	112.6	119.6	10.1	8.4	38.2	38.2	Fail
17	9-ZV-SI-625-IN	Amoxicillin	91.7	91.5	91.0	92.7	92.4	90.7	92.8	90.8	91.6	94.1	92.9	91.0	92.9	90.5	90.7	91.7	94.8	93.1	91.8	91.6	94.9	4.3	4.5	12.2	12.2	Pass
		Clavulanic Acid	112.7	110.1	108.7	100.6	106.9	95.5	113.3	111.5	103.6	111.9	110.6	111.6	99.1	110.7	97.7	114.4	115.3	111.9	106.5	105.6	111.5	7.6	6.8	25.2	25.2	Fail
27	12-AK-RX-625-TH-L2D1	Amoxicillin	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				1.0			Pass		
		Clavulanic Acid	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				35.4			Fail		
28	12-AK-RX-625-TH-L2D2	Amoxicillin	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				3.4			Pass		
		Clavulanic Acid	Second stage content uniformity test was not performed because of the insufficient number of sample																				44.1			Fail		
31	14-CV-MA-625-IN	Amoxicillin	96.0	92.8	98.5	96.5	97.6	96.6	96.4	99.5	91.8	97.4	91.8	92.3	96.0	88.7	95.9	96.5	90.4	97.3	89.3	96.7	95.8	2.9	3.0	8.5	8.5	Pass
		Clavulanic Acid	118.7	115.2	118.6	118.2	117.3	122.9	116.0	117.8	121.7	118.0	121.9	111.5	115.4	117.6	114.7	121.5	115.9	113.4	114.8	114.5	122.5	8.1	6.6	37.1	37.1	Fail

表 4. 溶出試験の 1st stage の結果

ID	Sample Code	Generic	% of Quantity Capsule 1	% of Quantity Capsule 2	% of Quantity Capsule 3	% of Quantity Capsule 4	% of Quantity Capsule 5	% of Quantity Capsule 6	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	Judge
1	1-AN-ME-625-SG	Amoxicillin	98.2	100.4	95.1	100.3	100.5	102.8	99.5	2.6	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	94.8	97.8	95.1	95.5	96.0	95.9	95.8	1.0	0.0	Pass
2	2-AN-ME-625-SG-L1	Amoxicillin	96.6	97.3	97.7	96.0	97.0	97.8	97.1	0.7	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	94.2	96.9	90.5	93.1	97.1	88.5	93.4	3.4	0.0	Pass
3	2-AN-ME-625-SG-L2	Amoxicillin	96.1	96.0	97.9	96.4	94.6	97.6	96.5	1.2	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	89.8	87.3	93.4	89.6	86.7	92.7	89.9	2.7	0.0	Pass
4	3-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	93.6	89.6	90.0	92.5	90.0	89.8	90.9	1.7	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	103.4	105.3	105.4	102.6	109.6	104.2	105.1	2.5	0.0	Pass
5	3-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	93.1	89.9	93.5	90.7	91.3	93.4	92.0	1.5	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	103.4	102.6	98.9	105.0	105.0	102.8	102.9	2.2	0.0	Pass
6	3-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	93.6	89.8	92.3	93.5	91.7	92.3	92.2	1.4	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	96.9	100.4	102.3	99.4	101.2	101.8	100.4	2.0	0.0	Pass
7	4-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	97.4	93.3	93.2	94.3	95.8	94.3	94.7	1.6	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	106.7	105.9	103.5	105.1	104.5	106.8	105.4	1.3	0.0	Pass
8	4-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	93.7	94.3	93.0	92.7	95.0	92.6	93.6	0.9	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	97.7	100.5	96.6	96.9	100.7	94.9	97.9	2.3	0.0	Pass
9	5-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	Not tested due to insufficient number of samples									
		Clavulanic Acid										
10	5-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	90.6	92.4	90.6	90.3	89.8	89.8	90.6	1.0	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	106.6	103.6	104.0	104.2	102.8	105.9	104.5	1.4	0.0	Pass
11	5-AV-LE-625-TH	Amoxicillin	96.4	90.5	90.8	93.1	94.2	92.6	92.9	2.2	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	85.1	88.1	89.3	85.5	85.9	85.1	86.5	1.8	0.0	Pass
12	6-AN-GL-187.5-SG	Amoxicillin	96.8	95.8	95.0	96.9	96.0	95.3	96.0	0.8	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	91.2	104.1	98.0	90.3	103.5	97.8	97.5	5.8	0.1	Pass
13	6-AN-GL-375-SG	Amoxicillin	102.9	100.7	99.2	103.1	100.4	99.3	100.9	1.7	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	95.4	96.8	97.0	95.1	96.3	96.6	96.2	0.8	0.0	Pass
14	7-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	91.5	92.4	93.2	90.1	93.0	94.6	92.5	1.6	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	103.9	109.3	104.6	103.6	107.8	104.1	105.5	2.4	0.0	Pass
15	7-AK-RX-625-TH-L2	Amoxicillin	91.7	90.4	90.2	91.5	89.8	89.8	90.6	0.8	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	108.1	103.0	104.8	106.5	103.1	106.2	105.3	2.0	0.0	Pass
16	8-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	91.7	92.4	95.9	91.6	92.7	90.1	92.4	1.9	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	108.7	104.0	104.0	107.4	102.9	103.0	105.0	2.4	0.0	Pass
17	9-ZV-SI-625-IN	Amoxicillin	93.6	93.1	92.4	94.0	93.3	92.3	93.1	0.7	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	91.7	99.0	94.7	88.1	98.6	94.4	94.4	4.1	0.0	Pass
18	10-AP-LE-625-US-L2D1	Amoxicillin	90.0	89.7	90.5	90.5	89.9	89.2	90.0	0.5	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	89.8	95.1	91.3	89.4	93.4	91.3	91.7	2.2	0.0	Pass
19	10-AP-LE-625-US-L2D2	Amoxicillin	90.4	92.2	94.3	91.7	93.4	93.2	92.5	1.4	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	91.8	91.6	95.4	92.1	92.9	91.5	92.6	1.5	0.0	Pass
20	10-AP-LE-625-US-L1	Amoxicillin	89.6	90.4	90.4	91.6	90.1	90.1	90.4	0.7	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	94.6	91.0	97.5	91.7	89.0	92.1	92.6	3.0	0.0	Pass
21	10-AP-MI-625-US-D1	Amoxicillin	90.2	93.9	95.6	90.7	94.0	96.4	93.5	2.5	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	85.1	89.2	90.0	90.7	88.9	90.0	89.0	2.0	0.0	Pass
22	10-AP-MI-625-US-D2	Amoxicillin	91.1	93.9	92.8	91.4	93.5	91.6	92.4	1.2	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	92.9	94.0	94.7	92.8	93.6	94.2	93.7	0.8	0.0	Pass
23	10-AP-MI-625-US-D3	Amoxicillin	94.1	93.2	95.4	94.0	93.1	94.4	94.0	0.8	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	89.9	94.1	91.6	88.5	91.4	91.4	91.1	1.9	0.0	Pass
24	11-AN-ME-625-IN	Amoxicillin	96.3	96.9	97.6	95.7	94.5	98.7	96.6	1.5	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	91.1	93.5	85.5	86.9	84.9	90.7	88.8	3.5	0.0	Pass
25	11-OV-ME-625-IN	Amoxicillin	91.9	93.6	92.9	90.9	93.2	93.0	92.6	1.0	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	87.0	87.8	89.0	86.3	90.1	88.7	88.2	1.4	0.0	Pass
26	11-CM-AL-625-IN	Amoxicillin	93.3	91.6	95.3	93.9	92.1	94.2	93.4	1.4	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	89.9	86.5	85.3	82.2	86.3	85.2	85.9	2.5	0.0	Pass
27	12-AK-RX-625-TH-L2D1	Amoxicillin	96.5	92.2	91.6	98.6	92.3	89.8	93.5	3.4	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	103.1	102.5	100.9	102.4	101.9	101.6	102.1	0.8	0.0	Pass
28	12-AK-RX-625-TH-L2D2	Amoxicillin	93.9	93.8	93.2	93.3	93.9	93.5	93.6	0.3	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	100.4	101.2	102.6	99.7	103.6	103.1	101.8	1.6	0.0	Pass
29	12-AK-RX-625-TH-L1	Amoxicillin	Not tested due to insufficient number of samples									
		Clavulanic Acid										
30	13-AK-RX-625-TH	Amoxicillin	91.1	90.4	89.8	89.2	92.5	89.8	90.5	1.2	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	100.2	99.9	100.9	102.0	100.3	99.4	100.5	0.9	0.0	Pass
31	14-CV-MA-625-IN	Amoxicillin	100.2	97.5	97.1	99.8	97.6	96.6	98.1	1.5	0.0	Pass
		Clavulanic Acid	103.8	107.9	104.5	103.9	103.8	104.1	104.7	1.6	0.0	Pass

図 1. 各サンプルのラマンスペクトル

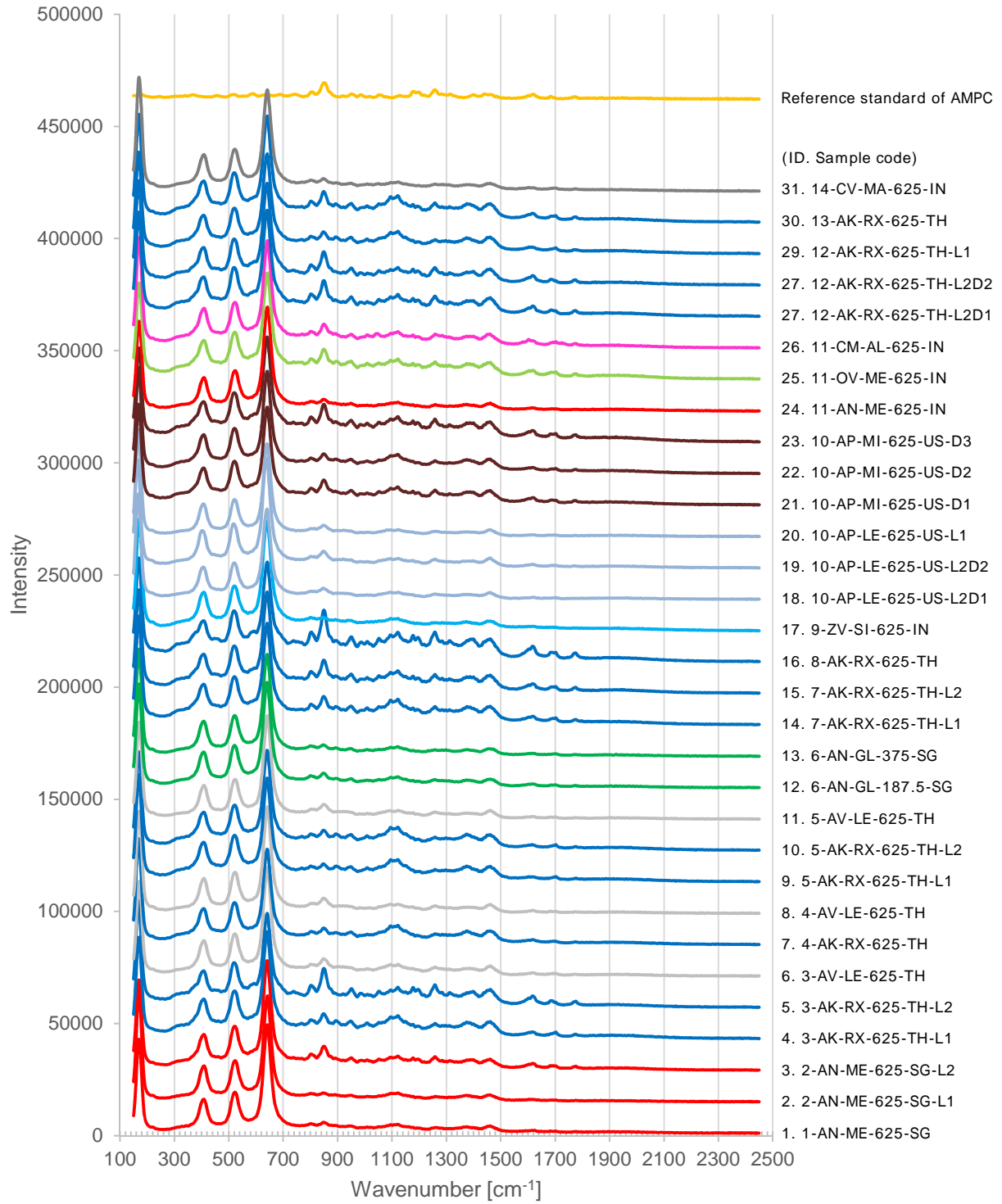
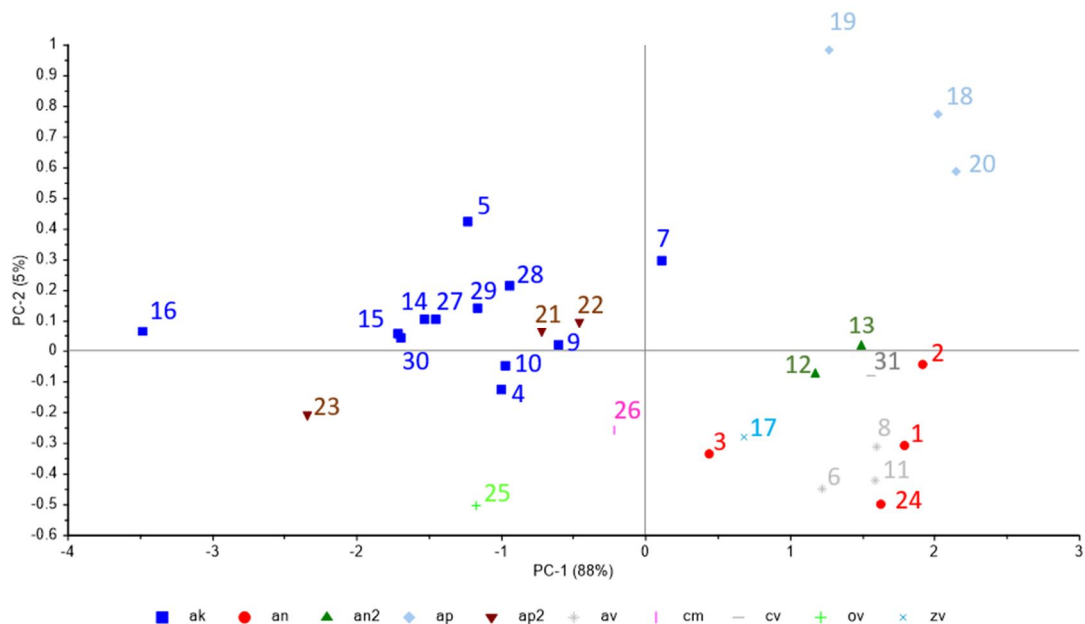


図 2. 主成分分析のスコアプロット



スコアプロットは、製品毎に区別して示した。略記された ak、an、an2、ap、ap2、av、cm、cv、ov、および zv は、それぞれ製品名である AMK (タイ製、No.16 と No. 30 は製造国不明)、AUGMENTIN (インド製)、オーグメンチン (日本製)、ACPTU (スロベニア製)、ACPTU (インド製)、Amoksiklav (スロベニア製)、CLAVAM (インド製)、Cipmox CV (インド製)、OPTIMOX CV (インド製) および ZYLOMOX-CV (インド製) を示す。図内の数字は、サンプル ID を示す。

・ 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) Tomoko Sanada, Naoko Yoshida, Ryo Matsushita, Kazuko Kimura, Hirohito Tsuboi, Falsified tadalafil tablets distributed in Japan via the internet, Forensic Science International 307 (2020)110143, <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110143>, Available online 3 January 2020
- 2) 木村和子, 偽造医薬品対策強化の 10 年, 製剤機械技術学会誌, 一般社団法人製剤機械技術学会 ISSN 2186-3237, Vol.28 No.5 通巻 112 号, 2019 年 12 月
- 3) Shu Zhu, Naoko Yoshidaa, Kazuko Kimurac, Ryo Matsushitab, Hirohito Tsuboia, Falsified vardenafil tablets available online, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 177 (2020) 112872, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112872>

2 . 国際会議、国際学会

- 1) Kazuko KIMURA, investigating team member, JICA、Global Problem of Substandard and Falsified Medicines, for Regulation on Promotion & Advertisement and Post Marketing Quality Assurance , 30 July-2 August 2019 at FDA/Bangkok

3 . 国内講演

- 1) 木村和子 Combat Substandard and Falsified Medicines, JICA, 2019 年 7 月 12 日, 東京

令和元年度 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」
令和元年度 総括・分担研究報告書

2020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

令和2年5月15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



次の職員の令和元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。

2020年 5月 6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 31 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。

1. 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)
2. 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 同志社女子大学薬学部・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。

令和 2 年 5 月 15 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



次の職員の令和元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。

1. 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）
2. 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
3. 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。

令和 2 年 5 月 15 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



次の職員の令和元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。

- 1. 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）
- 2. 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
- 3. 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。

令和 2 年 5 月 15 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



次の職員の令和元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。