

# 厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

## 国際流通する偽造医薬品等の 実態と対策に関する研究 (H29-医薬-指定-005)

平成29 - 令和元年度 総合研究報告書

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 . . . . . 17

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 -

木村和子・秋本義雄・吉田直子 . . . . . 24

3. 模造医薬品による健康被害に関する調査

坪井宏仁・木村和子・吉田直子・秋本義雄  
Mohammad Sofiqur Rahman . . . . . 45

4. 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究への

高速液体クロマトグラフ-質量分析 (LC-MS) の応用

前川京子・高橋知里・佐々木瑞紀・坂井愛 . . . . . 69

5. 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と

テラヘルツ波分光分析の応用

吉田直子・木村和子・Zhu Shu・松下良 . . . . . 82

6. 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・松下良・高島苑子・

Mohammad Sofiqur Rahman・山下陽夏 . . . . . 95

**. 研究成果の刊行・発表に関する一覧表 . . . . . 123**

# ・ 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】我が国で流通する偽造薬は主に個人輸入により海外から入ってくる小口貨物であった。しかし、平成 29 年初頭には国内で生産されたハーボニー偽造事案が発生した。令和 2 年 3 月には新型コロナウイルス用の医療用マスクや医薬品の偽造品が世界の不正ネット販売で出回った。当研究班は国際的なネット販売で偽造品のほか、不良薬、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を警告してきた。主要国の未承認薬個人輸入規制や偽造薬抑止対策、偽造薬による健康被害発生や、個人輸入医薬品の品質、真正性等を調査するとともに真贋判定法や出所起源同定法の強化を図る。以て、偽造医薬品について消費者啓発や対策の参考に資する。

### 【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 に検索式を適用して 2017 年 2 月から 2020 年 2 月までに掲載された英語論文から、模造薬による健康被害の論文を抽出した。

(4) 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策研究への高速液体クロマトグラフ-質量分析(LC-MS)の応用： ミャンマー、カンボジア国内で流通するゲンタマイシン注射液、カンボジア国内で流通している痩身サプリメント MAZETA Slim、インターネットの個人輸入代行サイトを介して購入した抗肥満薬 Zenigal、を対象として、その含有成分の同定・定量を高速液体クロマトグラフ-質量分析計(LC-MS)により行った。

(5) 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究とテラヘルツ分光分析の応用：個人輸入により入手したメトホルミン製剤の購入サイト・製品観察、真正性調査と品質試験並びにテラヘルツ波分光分析による製品識別の可否について検討した。

(6) 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と携帯型ラマン散乱分析の応用：個人輸入により入手したアモキシシリン/クラブラン酸配合剤の購入サイト・製品観察、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：日本その他 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、各国の定める条件を満たす携帯輸入または郵送や国際宅急便による送付を認めていた。米国、オーストラリア、ドイツ及びニュージーランドの4カ国では未承認薬について明記していた。

**(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の施行に向け進捗していた。米国FDAは偽造薬事件を毎年数十件捜査してきた。違法ネットで販売されるフェンタニル、カルフェンタニル含有偽造麻薬により大勢の犠牲者が出た。

EU安全機能委任規制の施行後、加盟国で医薬品検証システムの導入が進み、オランダでは偽造アバスチンが発見された。インターポールPangea作戦は毎年3000以上の不正サイトを閉鎖してきた。2020年3月には新型コロナウイルス関連の医療製品を大量に押収した。欧州EUROPOLも偽造薬作戦MISMEDを展開した。欧州評議会医療品犯罪条約の批准国増加、WHOは2019年から5年計画で医療製品の品質適正化、国連薬物・犯罪事務所は偽造医療製品関連犯罪の法実施指針の公表など国際的な対策も活発であった。

**(3) 模造薬による健康被害に関する調査:** 検索式で772件ヒットし偽造薬による健康被害に関する論文は、4件であった。オキシコドン(フェンタニル含有死亡)、ボツリヌス毒素、栄養補助剤、XANAXの偽造薬であった。

**(4) 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究への高速液体クロマトグラフ-質量分析(LC-MS)の応用:** ゲンタマイシン注射液32製品につき、LC-MS/MS法を用いた定量法を確立し、各成分を定量した。3製品にはGMがほとんど含まれていないことを確認した。MAZETA Slimに含まれるシブトラミン以外の成分の同定を試みた。薄層クロマトグラフィー分析において、シブトラミンより親水性の成分から成るスポットをLC-MS/MSで分析したところ、 $m/z$  195~855の未知成分が17種確認されたが同定にはいたらなかった。

Zenigalには、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、数種の未知成分が含有されていることが示された。 $m/z$  280のピークは本薬には含有表示がないシブトラミンと同定され、1カプセル中のシブトラミン含有量を定量したところ、635ng/カプセルであった。UV 225 nmに強い吸収を持つ未知物質は、同定には至らなかった。

**(5) 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究とテラヘルツ分光分析の応用:** 24サイトから入手した33サンプルのうち、製造販売業者からの回答が得られた7サンプル(17.5%)が真正品と確認された。台湾の発送業者は医薬品販売業の免許を持っていないことが確認された。USPに準拠した品質試験の結果、6サンプル(15%)が不適合となった。テラヘルツ波分光分析の結果、全ての個人輸入したメトホルミン錠と正規品の吸収係数、誘電率、誘電損失、屈折率に差が認められなかった。

**(6) 個人輸入アモキシシリン/クラバン酸配合剤の保健衛生調査と携帯型ラマン散乱分析の応用:** 医薬品個人輸入代行業者14サイトから、計31サンプルのAMPC/CVA配合剤を入手した。注文時に、処方箋を要求するサイトは皆無。サイト観察の結果、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。添付文書の欠如など送付品から情報を十分に得られず医薬品が適切に使用されない可能性があった。真正性調査の回答がほとんど得られていないが、一部のサンプルは、日本薬局方に準じた品質試験に不適合となり、品質に問題があった。携帯型ラマン散乱分析の主成分分析により、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。偽造医薬品を鑑別するためには、対象サンプル数を増やしさらに解析を行う必要がある。

【結論】欧米では偽造薬規制を強化し取締を積極的に展開していた。新型コロナウイルス関連医療品の偽造品が世界で大量に出回る一方、フェンタニル含有偽造薬による死亡例を初め、偽造医薬品による健康被害は続いた。少量の自己治療用医薬品は多くの国で携帯・送付により輸入可能だった。LC/MS は、偽造が疑われる医薬品中の未知含有成分を同定・定量する有用な手段であった。携帯ラマン散乱分光分析は同種同効薬でも異製品を識別する可能性が示された。命にかかわる偽造品が世界的に蔓延しており、引き続き蔓延実態や対策を把握し、検出力を高め、偽造薬の侵入防止に資することができる。

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消毒剤、無承認抗ウイルス薬の販売を引き起こした。我が国への不良薬・偽造薬の主な侵入口はインターネットを介する取引であり、これに立ち向かうため、わが国の主な偽造薬侵入口である未承認薬の個人輸入について各国の規制や、諸外国の偽造品対策、偽造薬による実際に発生している健康被害を収集、分析した。さらに、個人輸入医薬品の低品質・偽造性その他保健衛生上の実態を把握し、真贋判定法や発生源の同定法の導入、改善など技術的対策の強化を図った。国民の偽造品へ警戒心を高め、わが国の施策の参考に供することを目的とした。

## B & C. 研究方法及び結果

平成 29 年度から令和元年度までに取り上げたのは次の 6 テーマであった。

- (1) 未承認医薬品の個人輸入規制
- (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
- (4) 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究への高速液体クロマトグラフ-質量分析 (LC-MS) の応用
- (5) 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究とテラヘルツ波分光分析の応用
- (6) 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と携帯型ラマン散乱分析の応用

各分担研究の要旨は以下の通りであった。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の用語は、区別していない。

### (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、国際会議への参加。

#### 【結果および考察】

#### 1. 米国および英国の偽造医薬品対策

##### 1-1. 米国医薬品供給網防衛法(Drug Supply Chain Security Act, DSCSA 2013)の2023年施行に向けた整備

DSCSA 2013 の 2023 年施行に向けて規則等の整備が進められている。

2018 年 11 月 27 日に処方箋薬の包装に国家医薬品コード(NDC)と固有の製品識別子を付し、シリアル化すると指針が示された。また、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、卸売業者が返品の前配布前の製品識別子確認要件の施行が 1 年遅れる。

##### 1-2. 食品医薬品局(FDA)による刑事捜査

2018 年と 2019 年の FDA による刑事捜査等の報道発表 213 件のうち医薬品関連事犯は 127 件あった。

重複を含む分類では、麻薬を除く偽造医薬品関連が 76 件と最も多く、次に麻薬関連が 70 件、流通関連 28 件などがあ

った。

偽造医薬品等流通取締りである Apothecary 作戦の 2018 年の成果が公表された。

### 1-3. 偽造麻薬および濫用対策

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、米国通商代表部特別報告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り悪化した。

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。また、疾病予防管理センターはカルフェentanil が極めて危険な合成麻薬であると警告を発した。

### 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、偽造医薬品の検出のための情報交換の規定がないため、有害な結果がもたらされる。

## 2. 英国の EU 離脱と偽造医薬品関連事犯対策への懸念

### 2-1. インターポールが主導する捜査・摘発

インターポール主導で 2018～2019 年に実施した国際的偽造・違法医薬品取り締ま作戦 Afya, HeeraII, Rainfall, JupiterIX, Qanoon, PANGEA□・XII(ベルギーの成果のみ)・XIII、AdwenpaIV および Viribus 作戦の成果が発表された。Pangea 作戦 XIII では多くの新型コロナウイルス関連偽造医薬品や偽造医療用具が押収された。

インターポール刑事部門事務局長によれば、Viribus 作戦の成果は違法医薬品・偽造医薬品犯罪のまだ氷山の一角である。

### 2-2. ヨーロッパにおける偽造医薬品取締り状況

2018 年に欧州 16 か国の法執行機関と税関当局が実施した MISMED2 作戦の成果が発表された。

## 3. EU の偽造医薬品対策

### 3-1. 偽造医薬品指令 (Falsified Medicines Directive、FMD) 進捗状況と成果

FMD の実施に向けて安全機能委任規制 (EU Delegated Regulation on Safety Features) が 2019 年 2 月 9 日に施行され、大部分の処方薬及び一部の OTC 薬に固有の識別子と不正開封防止装置を付すこととなった。その成果として、欧州医薬品検証機関(EMVO)は、規則施行以降のルーマニアおよびハンガリーのテムを導入状況と成果を発表した。また、オランダで安全機能システムにより、卸売業者でアバスチンの偽造包装 4 箱を発見した。

一方、欧州経済領域(EEA)の国家所轄官庁 (NCAs)は規則施行から 2020 年 2 月末までに、卸売業者による重大な違反が 5 か国で計 8 件あり、免許停止 7 件、免許一時停止 1 件の処分を行った。

### 3-2. EU 加盟国の偽造医薬品犯罪に対する刑罰

欧州議会と理事会は医薬品偽造等犯罪に対する EU 加盟国の最高罰金額と最長刑期の報告書を公開した。

## 4. 欧州評議会 (Council of Europe, CoE)

令和 2 年 3 月 25 日現在、CoE 参加 47

か国中 16 か国が医療品犯罪条約に署名、批准国は 16 か国となった。

## 5. アジア太平洋経済協力 APEC/Life Sciences Innovation Forum (LSIF)

APEC のパイロットプロジェクトでモデル研修が実施され、APEC の医薬品供給網保全の教育用プログラム (Supply Chain Security Tools for Medical Products) が公開された。

## 6. WHO の動向

### 6-1. 偽造医薬品対策

第 6 回 MSM で 2018 - 2019 の優先活動リストとして 8 つの課題が挙げられた。また、偽造医薬品・低品質薬品関を表す用語を Substandard and Falsified (SF) medical products に統一した。

2018 年、偽造医薬品対策として、偽造の疑いのある医薬品の試験に関する手引き (WHO Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 5) を公表した。

5 年計画 (2019 年から 2023 年) 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の規制体制の強化など戦略を掲げた。

## 7. 国連薬物・犯罪事務所 (UNODC) によ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指針

2019 年、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。

## (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】

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

### 【方法】

PubMed を用いて、検索式「counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious AND (medicine OR drug)」で、2017 年 2 月から 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、模造医薬品による健康被害に関する論文を抽出した。

### 【結果】

772 件の論文がヒットし、英語で書かれており全文入手可能なものは 729 件であった。模造医薬品に関する 165 件の内容を確認した。

重複を含む内訳は、レビューを除く健康被害報告は 4 件あり、模造医薬品の検出技術：45 件、偽造防止技術：12 件 (うち、包装関係 2 件)、蔓延状況調査結果：32 件、経済等社会的影響：39 件 (うち、法律・制度 8 件)、模造医薬品流通防止：8 件、麻薬関連：25 件、偽造処方箋による医薬品の詐取 5 件、医師や薬剤師の模造医薬品に対する意

識調査：3 件、世界旅行に必要な医薬品：1 件であった。

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。

#### 【結論】

2017 年 2 月 1 日から 2020 年 2 月 29 日の模造医薬品による健康被害に関する論文は 4 件であった。

### (4) 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究への高速液体クロマトグラフ-質量分析 (LC-MS) の応用

分担研究者 前川京子

研究協力者 高橋知里、佐々木瑞紀  
坂井愛

#### 【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。また、偽造品は医薬品だけとは限らず、サプリメントもその対象である。本研究では、ミャンマー、カンボジア国内で流通するゲンタマイシン注射液、カンボジア国内で流通している痩身サプリメント MAZETA Slim、インターネットの個人輸入代行サイトを介して購入した抗肥満薬 Zenigal、を対象として、その含有成分の同定・定量を高速液体クロマトグラフ-質量分析計 (LC-MS) により行い、偽造医薬品流通の実態を調査することを目的とした。

#### 【方法】

それぞれ対象とする医薬品・サプリメントに適切な前処理を行った後、HPLC トリプル四重極型 MS を用いた Q3 スキャン、プロダクトイオンスキャン、シングルイオン

モニタリング等の手法や紫外可視吸光スペクトルにより含有成分を検索した。検索結果のうち、一致度が高い候補化合物の標準品を購入し、含有成分を保持時間やフラグメントパターンが一致するかを確認した。選択反応モニタリング法による定量系を構築し、含有量を算出した。

#### 【結果】

ミャンマー、カンボジア国内で流通するゲンタマイシン注射液 32 製品につき、LC-MS/MS 法を用いた定量法を確立し、各成分を定量した。32 製品のうち 3 製品には GM がほとんど含まれていないことを確認した。カンボジア国内で流通するダイエットサプリメント MAZETA Slim に含まれるシブトラミン以外の成分の同定を試みた。薄層クロマトグラフィー分析において、シブトラミンより親水性の成分から成るスポットを LC-MS/MS で分析したところ、 $m/z$  195 ~ 855 の未知成分が 17 種確認されたが同定にはいたらなかった。Zenigal には、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、数種の未知成分が含有されていることが示された。Q3 スキャンにより  $m/z$  152 のピークはノルエフェドリンの可能性を推定し、標準品を購入して比較したが、保持時間が異なりノルエフェドリンではないことが明らかになった。 $m/z$  280 のピークは本薬には含有表示がない抗肥満作用を有するシブトラミンと同定され、1 カプセル中のシブトラミン含有量を定量したところ、635 ng/1 カプセルであった。UV 225 nm に強い吸収を持つ未知物質は、抗肥満薬セチリスタットの可能性を考えたが、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】

今回、同定に至らなかった未知物質については、プリカーサーイオン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。偽造医薬品の含有成分を同定することは、偽造の実態を明らかにすることにつながり、偽造防止に向けた施策を講じるうえで有用な情報となると考える。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。

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

分担研究者 吉田直子、木村和子

研究協力者 Zhu Shu、松下良

#### 【目的】

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

#### 【方法】

2016年1月に、個人輸入代行サイトを介してメトホルミン 500 mg 錠と徐放錠 (500 mg、750 mg 及び 1000 mg) を購入した。入手したサンプルについて、製品の真正性、製造販売業者や製品および発送業者の合法性調査と、高速液体クロマトグラフィ (HPLC)

分析による定性と定量を行った。さらに、テラヘルツ (THz) 波分光分析を行った。対照として、日本正規流通品のメトグルコ®500mg 錠を用いた。

#### 【結果】

入手したサンプルについて、真正性調査の結果は、製造販売業者からの回答が得られた 7 サンプル (17.5%) が真正品、33 サンプル (82.5%) は回答を得られなかった。製造国での合法性について、質問票への回答がなし。発送業者の合法性調査について、どの国からも質問票への回答は得られていなかったが、台湾当局のメール返信から、台湾の発送業者は免許を持っていないことが確認された。USP に準拠した品質試験の結果、6 サンプル (15%) が不適合となった。テラヘルツ波分光分析の結果、全ての個人輸入したメトホルミン錠と正規品の吸収係数、誘電率、誘電損失、屈折率に差が認められなかった。

#### 【考察】

入手した製品には東南アジア諸国で品質不良が指摘されたメトホルミン製剤と同じ会社の製品は含まれなかったが、日本にも品質不良品がネット経由で輸入されている可能性がある。THz 波分光分析では、個人輸入したメトホルミン錠の品質不良品鑑別が難しいと考えられた。

#### 【結論】

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

#### (6) 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/クラバン酸 (AMPC/CVA) 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、ラマン散乱分析による偽造医薬品鑑別の可能性を明らかにすることを目的とした。

#### 【方法】

インターネットを介した個人輸入により、AMPC/CVA 配合錠を入手し、注文サイトと入手製品の外観を観察するとともに、製品の真正性調査と日本薬局方に準じた品質試験を行った。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鑑別の可否について検討した。

#### 【結果・考察】

医薬品個人輸入代行業者 14 サイトから、分割発送やロット番号違いにより、計 31 サンプルの AMPC/CVA 配合剤を入手した。注文時に、処方箋を要求するサイトはなかった。サイト観察の結果、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。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可能性が示唆された。真正性調査の回答がほとんど得られず、偽造医薬品の存在については確認できていないが、一部のサンプルは、日本薬局方に準じた品質試験に不適合となり、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。携帯型ラマン散乱分析装置による製品鑑別を試みた結果、主成分分析により、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。偽造医薬品を鑑別するためには、対象サンプル数を増やし、さらに解析を行う必要がある。

#### 【結論】

本研究において、個人輸入された AMPC/CVA 配合剤において、偽造医薬品は見つからなかったが、品質に問題のある製品の国内流入が認められた。また、情報提供が不十分である場合も多く、不適正使用を回避するためにも、安易な医薬品の個人輸入は避けるべきである。AMPC/CVA 配合剤の偽造医薬品鑑別において、ラマン散乱分光分析の有用性を明らかにするためには、対象の拡大、解析法の検討など、さらなる検討が必要である。

## 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（加居住者）、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。しかし、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、母国では未承認薬であることから、海外医薬品の個人輸入は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を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制度を明らかにすることが有用と思われた。

## (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/捜査活動により大量の偽造薬が毎年押収されるにも関わらず、翌年には再び大量押収される状態が続いており、世界の偽造薬禍の撲滅は容易でない。特に最近注目されるのは、2020 年 3 月 12 日 WHO のパンデミック宣言直前の 3 月 3 日-10 日にインターポール主導で世界の取締り機関が共同して行った PANGEXIII 作戦で、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)関連の医療品の広告が 2000 リンクで発見され、外科用マスクを筆頭とする偽造医療機器や偽造医薬品が 34,000 点も押収された。人々の苦しみを蔑ろにして利益を追求する偽造者の本質が良く現われている。

偽造薬対策として制定された米国医薬品供給網防衛法(DSCSA)は関係業界の実態を踏まえながら一步一步、施行を進めていた。トラック・トレースシステムを含めて 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の施行 1 年を迎え、加盟国で導入が進み、成果も上がったことが報じられた。安全機能の欧州共同体での成否さらに、欧州方式がユニバーサルに通用するのかについてさらに注視していく必要がある。

アジア太平洋経済協力(APEC)、欧州評議会、WHO や国連薬物・犯罪事務所(UNODC)など地域的枠組み、汎欧州国際機関、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、国際的にも保健衛生、経済・社会問題として優先的な重



要課題とされていた。

### (3) 模造医薬品による健康被害に関する調査

2017年2月から2020年2月の間にPubMedに掲載された模造医薬品による健康被害事件は4件だったが、PubMed収載誌に掲載された論文だけを取り上げており、PubMed収載誌に掲載されなかった症例や、そもそも偽造薬が関係していると気づかれなかった症例など、実態ははるかに大きいと考える。

欧米ではカルフェentanil含有する偽造麻薬及びフェentanil含有偽造Xanaxによる死亡事故が相次ぎ、大きな社会問題となっている。麻薬・向精神薬の濫用問題が根底にあるが、偽造問題が上乘せられ、より危険性を高くし、多くの濫用者の生命を奪っている。麻薬・向精神薬濫用問題の解決が一義的だが、フェentanil類による偽造問題は偽造薬の本質、つまり被害者の生命・健康を顧みない者が利益のためだけに野放図に供給していることが、如実に表れている。

### (4) 偽造医薬品調査への分光学的方法の応用

偽造品は、製造者や製造国により真正性、合法性などが、判定されれば最も強力な手段である。しかし、当局の捜査依頼までに至っていない調査研究では協力を得ることが必ずしも容易でない。そこで、研究室で偽造品の判定を行わなければならない。通常は包装や投与剤の色や形、大きさ、重さ、材質、表示、傷へこみなどの外観観察に始まる。さらに、可能であれば、局方試験に代表される品質試験を行う。いずれも原則としては真

正品と比較し、大きく外れるものに対しては偽造性あるいは事故などによる品質不良を疑う。しかし、偽造品には、目視や局方試験ではすり抜けてしまうものも少なくない。また、品質試験で異常(例えば有効成分が含有されない)が確認できても、その正体や、製剤間の相関関係を見るにはさらに別の手段が有用である。

今回報告された高速液体クロマトグラフ-質量分析(LC-MS)では不純物同定により本来の有効成分(オーリスタット)にすり替えられた代替成分(シブトラミン)を同定し、今後同様なものに対して大きなヒントを与えた。使用された成分同定に有力な手法であり、偽造薬調査に強力な武器となることが示された。テラヘルツ分光分析法については、偽造品分析への有用性が示されたこともあり(高島他、日本薬学会、2018)さらなる検討が待たれる。また、ラマン散乱分析の主成分分析では、同一製品はグループ化され、偽造品のスクリーニング法としての可能性が示された。真正品が入手できれば、さらに強力な手法となろう。局方試験の設備のないところ、たとえば港口での簡易検査に、ライブラリーの整備により、威力を発揮することが期待できた。

偽造品の撲滅には偽造品か否かの判定が第一であるが、使用原料、製法、他の偽造品との関係などを明らかにし、製造元から断つことが肝要である。LC-MSやケミカルイメージングなど分光学的方法の応用によって、製造元に遡るなど、さらに対策強化につながることを期待された。

## E. 結論

一般人による個人輸入は、主要国でも自

己使用分に限って認められていた。しかし、個人輸入品には偽造薬や不良品が混在し、これらはコロナ禍中において益々勢いを強めていた。諸外国と協調し、偽造薬不良薬対策を推進することが求められる。さらに、LC-MS やラマン分光分析など高度な分析法を偽造薬分野にも導入し、検出力を高めるとともに、偽造薬を根元から断つ方策の推進が切望される。

#### **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 -

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

## 4. 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究への

### 高速液体クロマトグラフ-質量分析 (LC-MS) の応用

( 前川京子・高橋知里・佐々木瑞紀・坂井愛 )

## 5. 個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と

### テラヘルツ波分光分析の応用

( 吉田直子・木村和子・Zhu Shu・松下良 )

## 6. 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・松下良・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学総合研究科）

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](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](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](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](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](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](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/cntnts/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](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](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可、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)  
平成 29～令和元年度 分担研究報告書

## 国際的な模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 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 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)

### 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、国際会議への参加。

【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。

【結果】

#### 1. 米国および英国の偽造医薬品対策

##### 1-1. 米国医薬品供給網防衛法 (Drug Supply Chain Security Act, DSCSA 2013) の 2023 年施行に向けた整備

DSCSA 2013 の 2023 年施行に向けて規則等の整備が進められている。

2018 年 11 月 27 日に処方箋薬の包装に国家医薬品コード (NDC) と固有の製品識別子を付し、シリアル化するとの指針が示された。また、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、卸売業者が返品の前配布前の製品識別子確認要件の施行が 1 年遅れる。

##### 1-2. 食品医薬品局 (FDA) による刑事捜査

2018 年と 2019 年の FDA による刑事捜査等の報道発表 213 件のうち医薬品関連事犯は 127 件あった。

重複を含む分類では、麻薬を除く偽造医薬品関連が 76 件と最も多く、次に麻薬関連が

70 件、流通関連 28 件などがあつた。

偽造医薬品等流通取締りである Apothecary 作戦の 2018 年の成果が公表された。

### 1-3. 偽造麻薬および濫用対策

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、米国通商代表部特別報告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り悪化した。

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。また、疾病予防管理センターはカルフェンタニルが極めて危険な合成麻薬であると警告を発した。

### 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、偽造医薬品の検出のための情報交換の規定がないため、有害な結果がもたらされる。

## 2. 国際的偽造医薬品取締り状況

### 2-1. インターポールが主導する捜査・摘発

インターポール主導で 2018～2019 年に実施された国際的偽造・違法医薬品取り締ま作戦 Afya, Heerall, Rainfall, JupiterIX, Qanoon, PANGEAXI・XII（ベルギーの成果のみ）・XIII、AdwenpaIV および Viribus 作戦の成果が発表された。Pangea 作戦 XIII では多くの新型コロナウィルス関連偽造医薬品や偽造医療用具が押収された。

インターポール刑事部門事務局長によれば、Viribus 作戦の成果は違法医薬品・偽造医薬品犯罪のまだ氷山の一角である。

### 2-2. ヨーロッパにおける偽造医薬品取締り状況

2018 年に欧州 16 か国の法執行機関と税関当局が実施した MISMED2 作戦の成果が発表された。

## 3. EU の偽造医薬品対策

### 3-1. 偽造医薬品指令（Falsified Medicines Directive、FMD）進捗状況と成果

FMD の実施に向けて安全機能委任規制（EU Delegated Regulation on Safety Features）が 2019 年 2 月 9 日に施行され、大部分の処方薬及び一部の OTC 薬に固有の識別子と不正開封防止装置を付すこととなった。その成果として、欧州医薬品検証機関（EMVO）は、規則施行以降のルーマニアおよびハンガリーのテムを導入状況と成果を発表した。また、オランダで安全機能システムにより、卸売業者でアバスチンの偽造包装 4 箱を発見した。

一方、欧州経済領域（EEA）の国家所轄官庁（NCAs）は規則施行から 2020 年 2 月末までに、卸売業者による重大な違反が 5 カ国で計 8 件あり、免許停止 7 件、免許一時停止 1 件の処分を行った。

### 3-2. EU 加盟国の偽造医薬品犯罪に対する刑罰

欧州議会と理事会は医薬品偽造等犯罪に対する EU 加盟国の最高罰金額と最長刑期の報

告書を公開した。

#### 4. 欧州評議会 (Council of Europe, CoE)

令和 2 年 3 月 25 日現在、CoE 参加 47 か国中 16 か国が医療品犯罪条約に署名、批准国は 16 か国となった。

#### 5. アジア太平洋経済協力 APEC/Life Sciences Innovation Forum (LSIF)

APEC のパイロットプロジェクトでモデル研修が実施され、APEC の医薬品供給網保全の教育用プログラム (Supply Chain Security Tools for Medical Products) が公開された。

#### 6. WHO の動向

##### 6-1. 偽造医薬品対策

第 6 回 MSM で 2018–2019 の優先活動リストとして 8 つの課題が挙げられた。また、偽造医薬品・低品質薬品関を表す用語を Substandard and Falsified (SF) medical products に統一した。

2018 年、偽造医薬品対策として、偽造の疑いのある医薬品の試験に関する手引き (WHO Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 5) を公表した。

5 年計画 (2019 年から 2023 年) 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の規制体制の強化など戦略を掲げた。

#### 7. 国連薬物・犯罪事務所 (UNODC) によ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指針

2019 年、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。

#### 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。EU においては欧州医薬品指令 2011/62/EU の施行令、委任令の公布が一段落し、米国医薬品供給網防衛法 (DSCSA) を施行するとしている。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。

偽造医薬品に対する米国での偽造医薬品を含む合成麻薬の乱用とその取締りや国際的取締り状況について紹介し、偽造医薬品の流通撲滅及び医薬品の適正な流通に関するに向けた米国、欧州評議会 (CoE)、欧州評議会及び WHO や国連の取り組みについて

紹介する。また、アジア太平洋経済協力 (Asia-Pacific Economic Cooperation, APEC) が公開した医薬品供給網保全の教育用プログラムを紹介し、以て我が国の模造医薬品対策の参考に資する。

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

### B-1. 文献と情報の収集

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

### B-2. 国際会議への参加

#### B-2-1. GDP と製品保全によるグローバル市場での患者の安全保護 Protecting Patient Safety in the Global Marketplace Through GDPs and Product Security Measures

米国テネシー大学で開催された会議に参加

日時 2017年6月26-29日

場所 テネシー大学健康科学センター (UTHSC)

参加者 政府：ボリビア、インドネシア、マレーシア、メキシコ、パプアニューギニア、ペルー、フィリピン、タイ、英国、米国、ベトナム、企業：Abbvie, Biogen, J & J, Merck & Co., Inc, Pfizer, McKesson(見学)、NPO: Rx 360、アカデミア：テネシー大学、メンフィス大学、金沢大学、国際機関：WHO

#### B-2-1. 医薬品の品質と公衆衛生 Medicine Quality Public Health (MQPH)

英国オックスフォードで開催された「医薬品の品質と公衆衛生 Medicine Quality

Public Health (MQPH)」[1]に参加し、「化学」セッションのパネルを勤めた。

日時 2018年9月23日-28日

場所 オックスフォード大学ケブルカレッジ

(会議及び資料は英語であり、要約及び和訳は著者の責に帰す。)

## C. 研究結果

### C-1. 米国の偽造医薬品対策

#### C-1-1. 米国の医薬品流通網の施行状況

FDA 長官 Scott Gottlieb, M.D.によると、米国医薬品供給網防衛法 (Drug Supply Chain Security Act, DSCSA 2013) について、安全で効果的な医薬品への患者アクセス確保には医薬品供給・配送の閉鎖的に保全した米国流通網の維持が必要である。2023年までに電子的に処方箋薬の個包装を識別し追跡する相互運用システムを確立する[2]とし、DSCSA 実施予定[3]が発表された。

その方針に伴い、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[4]を付しシリアル化する指針として米国医薬品供給網防衛法 (Drug Supply Chain Security Act, DSCSA 2013) に基づく製品識別子の要件 - 製造業のコンプライアンスポリシーガイダンス (Product Identifier Requirements Under the Drug Supply Chain Security Act - Compliance Policy Guidance for Industry) [5]が発効した。

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[6]を付しシリアル化する指針として米国医薬品供給網防衛法 (Drug Supply Chain Security Act,

DSCSA 2013) に基づく製品識別子の要件-製造業のコンプライアンスポリシーガイダンス (Product Identifier Requirements Under the Drug Supply Chain Security Act - Compliance Policy Guidance for Industry ) [7] 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。しかし、準備の遅れから、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 [8]。

#### C-1-2. 米国における医薬品関連事犯と対策

2018 年と 2019 年の食品医薬品局 (FDA) による刑事捜査等の報道発表 213 件のうち医薬品関連事犯 127 件あった [9, 10]。重複を含むその内訳は、麻薬関連が 70 件 (医療関係者関連が 31 件)、麻薬を除く医薬品偽造関連が 76 件、不正流通関連 28 件、未承認薬関連が 2 件、医薬品の盗取 4 件、医療機器 3 件であった。

医薬品の偽造関連事犯は全体の約 60% を占めており、シリアル化による流通への偽造医薬品混入阻止が期待される。一方、公表された医薬品関連事犯の内、麻薬関連事犯が 55% を占めており、麻薬濫用が大きな社会問題であることが示された。

また、偽造医薬品等の流通取締りである Apothecary 作戦の 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 件の偽造医薬品を押収した。

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 [11] で偽造医薬品の脅威について触れており、偽造医薬品流通は、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。また、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。

偽造医薬品対策として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る Apothecary 作戦 (Operation Apothecary) [12] [01] [7] の 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 [10]。

#### C-1-3. 麻薬 (主にフェンタニル及びその誘導体) を含む偽造医薬品の蔓延と規制

米国での偽造医薬品問題は深刻な社会問題となっており、特にヘロインの 50 倍、モルヒネの 100 倍強力なフェンタニル及びその誘導体を含む偽造医薬品による健康被害の多さは深刻である [13-16]。

麻薬取締局 (Drug Enforcement Administration, DEA) は、「フェンタニルを含む偽造処方箋薬は世界的な脅威である」と題した報告書 [17] を発表し、安全医薬品協会 (safemedicines.org) は全国的なフェンタニルを含む偽造医薬品の流行についてよく知るために、偽造医薬品が死を招く時 (When Fake Drugs Turn Deadly.) [18] を読めとした [19]。2017 年 12 月 29 日、DEA は規制対象外のフェンタニル類の一時的規制スケジュール [20] を発表し取り締まりを強化した。



米国保健福祉省の 2020 年度予算書 (DEPARTMENT of HEALTH and HUMAN SERVICES Fiscal Year 2020) [21, 22]において、FDA は 2018 年に麻薬の規制を強化し 91 人の逮捕者の内 73 人を有罪とし、12 の偽造麻薬の製造や販売を取締り、17 の違法サイトに警告を発した。これからも、麻薬の濫用防止と偽造医薬品を含む違法麻薬の規制と取り締まりを強化するとした。

アメリカ疾病予防管理センター (the Centers for Disease Control and Prevention、CDC) は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警告を発した[23]。

## C-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[24]で、英国が詳細な取り決めなしに EU を離脱した場合、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り、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とした。

## C-3. 国際的偽造医薬品摘発の状況

2017 年にハーボニーの偽造医薬品が医薬品の正規ルートに乗り、患者の手に渡った事件をきっかけに一般国民だけでなく、製薬企業、偽造防止技術を持つ企業の偽造医薬品に対する関心が高まっている。政府も 2017 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。

インターポール(国際刑事警察機構 : ICPO)の 2014 年出版の医薬品偽造・医薬品犯罪の報告書である 2008 年からの医薬品犯罪と組織的犯罪集団の関係分析 (An analysis of the involvement of organized criminal groups in pharmaceutical crime since 2008) 29[12]によると、伝統的なヒエラルキーを有する犯罪組織はアジアと北米の 2 組織だけであり、多くは非公式ネットワークで運営されている。北米とスカンジナビアでは“Hell ‘s Angels”などオートバイギャングが医薬品取引を行っている。また、我が国でも国際的偽造医薬品犯罪は例外ではなく、2009 年カンボジアの無許可薬局と日本の暴力団員が日本でネットによるバイアグラの偽造医薬品の供給を狙ったことや、2011 年から 2013 年の間に東組 (あずま-ぐみ) がバイアグラ、クラリス及びレビトラの偽造医薬品販売に関わったことが報告されている。

医薬品は国際的流通品であることから、違法医薬品、偽造医薬品の取締りの国際的動向を知る必要がある。

### C-3-1. 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, ICPO)の医薬品偽造及び医薬品犯罪 (Medical Product Counterfeiting and Pharmaceutical Crime, MPCPC) の活動を報告する。

#### ・パンゲア作戦 (Operation PANGEA) の成果

我が国への偽造医薬品の主な流入はネッ

トを通じた個人輸入であり、偽造医薬品による健康被害も報告 [26, 27]され、重大な関心事となっている。世界においてもネットによる偽造医薬品流通問題は全世界に拡大していることから、違法医薬品および不正な医薬品オンライン販売撲滅を狙いとし国際的な犯罪捜査機関であるインターポール（国際刑事警察機構, Interpol, International Criminal Police Organization, ICPO)のパンゲア作戦（Operation Pangea）が 2008 年から毎年実施されている。

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[28, 29]。

これまでの作戦を通じて 8,900 万点以上（3 億 94 万ドル相当）の偽造医薬品を押収、逮捕者 2,400 人以上、48,000 の Web を閉鎖した。インターポールの Stock 事務局長は、作戦が目標を達成しつつあるサインだとしている[30]。

パンゲア作戦 I ~ XIII までのパンゲア作成の成果を表 1 に示す[31, 32, 28, 29]。なお、PangeaXII は、国際的なパンゲア行動週間としては行われなかったため、今作戦の世界的成果は報告されず、ベルギーでの PangeaXII 作戦の以下の成果が公表された[31]。

#### ・パンゲア作戦以外の偽造医薬品取り締まりの成果の成果

インターポールは違法医薬品および不正な医薬品オンライン販売撲滅目的のパンゲア作戦以外にも、世界の地域別に様々な違法医薬品および不正な医薬品流通撲滅作戦が実施されており、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）[33]、Adwenpa IV 作戦[34]の成果を発表した。これらの作戦でも多くの逮捕者を出しており、様々な偽造医薬品だけでなく押収物の中には印刷機、包装機器もあった[35]。

#### ・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ユーロポール調整作戦 Viribus（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）が参加）により、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[36]。

#### ・空港関税当局等との連携の成果

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、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））で共同捜査の結果が報告された[37]。

全体的は押収量は、麻薬関連物質 13 トン以上、タバコ関連製品概ね 10 トン、偽造医薬品 13 トン以上、医薬品前駆体 1.4 トンであった。

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、これらの成果は氷山に一角であり、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-3-2 ヨーロッパにおける 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[38]。

不正流通させていた医薬品（このうち半数以上が偽造医薬品）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。

## C-4. EU の偽造医薬品対策

### C-4-1. 偽造医薬品指令の安全機能委任規制施行

EU で販売される医薬品の安全性と品質を保証することを目的に2011年に採択された偽造医薬品指令 (Falsified Medicines Directive、FMD) の実施における安全機能委任規制 (EU Delegated Regulation on Safety Features) が2019年2月9日に施行され、大部分の処方薬及び一部の OTC 薬に固有の識別子 (2-D バーコード) と不正開封防止装置を付すこととなった[39]。

### C-4-2. 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

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[40]。

オランダで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チ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[41]。

### C-4-3. 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[42]。

### C-4-4. EU 加盟国の医薬品偽造等の処罰規定

欧州議会および理事会は医薬品偽造等の犯罪に対する EU 加盟国の最高罰金額と最長刑期の報告書を公開した[43]。

偽造医薬品の製造、流通、仲介及び輸出入に対する罰金限度額はリトアニアの4,300ユーロ (55万円、1ユーロ=128円で換算) からスペインの100万ユーロ (1億2,800万円) であった。なお、英国は無制限、デンマーク、フィンランド、ハンガリー、ポーランド、スウェーデンは上限の指定がないとしていた。

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

なお、我が国における偽造医薬品の販売

等については医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律[44]第 84 条 18 号、正規医薬品以外の製造及び販売等については同条同項 19 号により、3 年以下の懲役若しくは 300 万円以下の罰金、又はそれを併科するとしている。

EU 加盟国の医薬品偽造最高罰金額及び刑期限度をそれぞれ表 2 に示す。

## **C-5. 欧州評議会 (Council of Europe, CoE) の動き**

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

CoE は 2016 年 1 月 1 日に偽造医薬品と公衆衛生への脅威を含む同様な犯罪条約 (医療品犯罪条約、Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health) を発効した[45]。

令和 2 年 3 月 25 日現在、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[46]。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。

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。

## **C-6. 国際会議への参加**

### **C-6-1. APEC/Life Sciences Innovation Forum (LSIF)パイロットプログラム**

米国テネシー大学健康科学センター (UTHSC) と APEC CoE によりパイロットプログラムとしてグローバルな医療製品の品質と供給網保全：GDP と製品保全によるグローバル市場での患者の安全保護についてモデル研修が実施された。

#### **C-6-1-1. UTHSC パイロットプログラムの概要**

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

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

#### **C-6-1-2. 医薬品供給網保全の教育用プログラムの概要**

APEC の医薬品供給網保全の教育用プログラム (Supply Chain Security Tools for Medical Products) が示された[47]。医薬品の流通に携わる各業態に合わせた教育訓練用教材の参考になり得るものである。

図 1 に APEC の医薬品供給網保全の教育用プログラムの扉を示す。

### **C-6-2. 医薬品の品質と公衆衛生会合 Medicine Quality & Public Health (MQPH)**

規格外と偽造の医療製品 (Substandard and

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

偽造薬品防止・発見・対応、流通網の医薬品品質、サーベイ方法、化学、インターネット、品質不良薬大流行の国民の懸念、政策転換の促進など 21 セッションのセッションでパネルディスカッションが行われた。

総括を経て、発されたショートステートメントを表 3 に記載した。

## C-7. WHO の偽造医薬品に対する取り組み

### C-7-1. 加盟国メカニズム (Member states mechanism : MSM)の継続

2017 年第 70 回 WHO 総会において第 1 回 (2012) ~ 第 5 回 (2016) 加盟国メカニズムの成果のレビューが行われ、次フェーズの活動計画やリソースの確保などに留意し、第 6 回 MSM として活動を継続することとなった[48]。

### C-7-2. WHO が使用する言葉の定義改正

第 70 回世界保健総会 (WORLD HEALTH ASSEMBLY, WHA) で、従来 WHO の文書等において品質不良医薬品や偽造医薬品などを substandard/spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit medical products (SSFFC)のと表現していたが substandard and falsified medical products (SF)とした[49]。

### WHO が使用する定義 [48]

規格外の医療製品 substandard medical

products

承認された医療製品だが、品質基準や品質規格を満たさないもの

無承認・無許可薬 unregistered/unlicensed medical products

販売される市場の規制当局の評価や承認を受けていない医療製品

起源国の承認の有無は問わない

偽造医薬品 falsified medical products

同一性や組成、起源に関して故意・不正に虚偽表示された医療製品

故意・不正な虚偽表示は、承認医薬品の代用、粗悪化、模造や未承認品の製造に及ぶ。

図 2 に WHO サーベイランス・モニタリングシステム (Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products, GSMS) [50]に報告された偽造医薬品報告件数の地域比率を示す。

図 3 に WHO の GAMA 報告された薬効分類 (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) による偽造医薬の報告件数[50]???を示す。

### C-7-3. 偽造の疑いがある医薬品の試験に関する WHO の手引き公表

2018 年 10 月 29 日に偽造の疑いのある医薬品の試験に関する WHO の手引き (WHO Guidance on Testing of “suspect” Falsified Medicines. WHO Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 5) が公表され[51]、偽造が疑われる製品のサンプリングと市場監視に関する手引きと併せて読む必要があるとした。

### C-7-4. 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) [52]の中で、監視およびモニタリングシステム (Surveillance and Monitoring System, GSMS) は、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 製品を規制計画を示した。

#### C-7-5. 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[53]。

#### C-8. 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)[54]。

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考える。

#### F. 健康危害情報

特になし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 引用文献

- [1]<https://www.tropicalmedicine.ox.ac.uk/medicinequality2018/wp-content/uploads/2018/09/MQPH-Conference-Program-24-Sept-2018.pdf> (2019 年 3 月 31 日アクセス)
- [2]<https://www.fda.gov/NewsEvents/Speeches/ucm598719.html> (2018 年 2 月 28 日アクセス)
- [3]<https://www.fda.gov/drugs/drug-supply-chain-security-act-dscsa/drug-supply-chain->

- security-act-dscsa-implementation-plan-accessible-text-version (2020年3月25日アクセス)
- [4]<https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM206075.pdf> (2019年3月31日アクセス)
- [5]<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM565272.pdf> (2019年3月31日アクセス)
- [6]<https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM206075.pdf> accessed 31 March 2019 (2020年3月25日アクセス)
- [7]<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM565272.pdf> accessed 31 March 2019 (2020年3月25日アクセス)
- [8]<https://www.fda.gov/media/131005/download> (2020年3月25日アクセス)
- [9]<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/criminal-investigations> (2019年3月31日アクセス)
- [10][https://www.iprcenter.gov/file-repository/2018annual\\_ipecc\\_report\\_to\\_congress.pdf/view](https://www.iprcenter.gov/file-repository/2018annual_ipecc_report_to_congress.pdf/view) (2020年3月25日アクセス)
- [11][https://ustr.gov/sites/default/files/2019\\_Special\\_301\\_Report.pdf](https://ustr.gov/sites/default/files/2019_Special_301_Report.pdf) (2020年3月25日アクセス)
- [12]<https://www.iprcenter.gov/file-repository/ipu-operation-apothecary.pdf/view> (2020年3月25日アクセス)
- [13]<https://news.umd.edu/featuredcontent/1725> (2018年2月28日アクセス)
- [14]<https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/fentanyl.html> (2018年2月28日アクセス)
- [15]Misuse of Novel Synthetic Opioids: A Deadly New Trend. Prekupec MP, Mansky PA, Baumann MH. *J Addict Med.* 2017 Jul/Aug;11(4):256-265. doi: 10.1097/ADM.0000000000000324. (2018年2月28日アクセス)
- [16]Distribution of fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. Martucci HFH, Ingle EA, Hunter MD, Rodda LN. *Forensic Sci Int.* 2018 Feb;283:e13-e17. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.005. Epub 2017 Dec 8. (2018年2月28日アクセス)
- [17]<https://www.dea.gov/docs/Counterfeit%20Prescription%20Pills.pdf> (2018年2月28日アクセス)
- [18]<https://www.safemedicines.org/policymakers-media/fentanyl-pills-ravaging-american-communities> (2018年2月28日アクセス)
- [19]29[10]<https://www.safemedicines.org/2016/08/dea-considers-fentanyl-containing-counterfeit-medications-a-global-threat.html> (2018年2月28日アクセス)
- [20]<http://www.fdalawblog.net/2018/01/dea-proposes-a-new-strategy-to-ban-illicit-fentanyl-related-substances/> (2018年2月28日アクセス)
- [21]<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/BudgetReports/UCM633738.pdf> (2019年3月31日アクセス)
- [22]<https://www.fda.gov/news-events/speeches-fda-officials/fda-chief-counsels-remarks-2019-fdli-policy-conference-05022019> (2020年3月25日アクセス)
- [23]<https://www.justice.gov/usao->

- edky/file/898991/download (2020年3月25日アクセス)
- [24]<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> (2020年3月25日アクセス)
- [25]<http://www2.inbox.com/search/result.sc.aspx?qkw=An+analysis+of+the+involvement+of+organized+criminal+groups+in+pharmaceutical+crime+since+2008&tbid=80909&tp=bs&lng=ja&iwk=327&lt=3> (2018年2月28日アクセス)
- [26]<https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/musyounin.html> accessed 31 March 2019 (2019年3月31日アクセス)
- [27]<https://www.gov-online.go.jp/useful/article/201403/2.html#section3> (2019年3月31日アクセス)
- [28]<https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2020/Global-operation-sees-arise-in-fake-medical-products-related-to-COVID-19> (2020年3月25日アクセス)
- [29]<https://www.europol.europa.eu/newsroom/news/rise-of-fake-%E2%80%99corona-cures%E2%80%99-revealed-in-global-counterfeit-medicine-operation> (2020年3月25日アクセス)
- [30]<https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2018/Illicit-online-pharmaceuticals-500-tonnes-seized-in-global-operation> (2019年3月31日アクセス)
- [31]<https://www.interpol.int/Search-Page?search=operation+pangea> (2019年3月31日アクセス)
- [32][https://www.famhp.be/en/news/operation\\_pangea\\_xii\\_famhp\\_seizes\\_5360\\_packages\\_containing\\_almost\\_500000\\_counterfeit\\_or\\_illegal](https://www.famhp.be/en/news/operation_pangea_xii_famhp_seizes_5360_packages_containing_almost_500000_counterfeit_or_illegal) (2020年3月25日アクセス)
- [33]<https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2018/Fake-goods-arrests-and-seizures-in-worldwide-operations> (2020年3月25日アクセス)
- [34]<https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2019/West-Africa-border-operation-uncovers-trafficking-victims-gold-bars-and-fake-pharmaceuticals> (2020年3月25日アクセス)
- [35]<https://www.interpol.int/News-and-media/News/2017/N2017-119> (2018年2月28日アクセス)
- [36]<https://www.europol.europa.eu/newsroom/news/keeping-sport-safe-and-fair-38-million-doping-substances-and-fake-medicines-seized-worldwide> (2020年3月25日アクセス)
- [37]<https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2019/6th-AIRCOP-Global-Meeting-addresses-the-detection-of-illicit-trafficking-by-air> (2020年3月25日アクセス)
- [38]<https://www.occrp.org/en/27-ccwatch/cc-watch-briefs/9339-europol-arrests-435-seizes-us-185-million-of-trafficked-medicines> (2020年3月25日アクセス)
- [39]<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-safety-features-medicines-sold-EU> (2019年3月31日アクセス)
- [40]<https://emvo-medicines.eu/new/wp->



- content/uploads/20191129\_EMVO-newsletter.pdf(2020年3月25日アクセス)
- [41]<https://www.securindustry.com/pharmaceuticals/more-fake-avastin-found-in-eu-thanks-to-fmd-scanning/s40/a10180/#.Xd5RIej7RaQ> (2020年3月25日アクセス)
- [42]<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspection/view/gdp/searchGDPNcr.xhtml?search=nonCompliance> (2020年3月25日アクセス)
- [43][https://ec.Europa.EU/health/sites/health/files/files/falsified\\_medicines/com2018\\_49\\_final\\_en.pdf](https://ec.Europa.EU/health/sites/health/files/files/falsified_medicines/com2018_49_final_en.pdf) (2019年3月31日アクセス)
- [44][https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc\\_keyword?dataId=81004000&dataType=0&keyword=%E5%8C%BB%E8%96%AC%E5%93%81%E3%80%81%E5%8C%BB%E7%99%82%E6%A9%9F%E5%99%A8%E7%AD%89%E3%81%AE%E5%93%81%E8%B3%AA%E3%80%81%E6%9C%89%E5%8A%B9%E6%80%A7%E5%8F%8A%E3%81%B3%E5%AE%89%E5%85%A8%E6%80%A7%E3%81%AE%E7%A2%BA%E4%BF%9D%E7%AD%89%E3%81%AB%E9%96%A2%E3%81%99%E3%82%8B%E6%B3%95%E5%BE%8B&mode=0](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc_keyword?dataId=81004000&dataType=0&keyword=%E5%8C%BB%E8%96%AC%E5%93%81%E3%80%81%E5%8C%BB%E7%99%82%E6%A9%9F%E5%99%A8%E7%AD%89%E3%81%AE%E5%93%81%E8%B3%AA%E3%80%81%E6%9C%89%E5%8A%B9%E6%80%A7%E5%8F%8A%E3%81%B3%E5%AE%89%E5%85%A8%E6%80%A7%E3%81%AE%E7%A2%BA%E4%BF%9D%E7%AD%89%E3%81%AB%E9%96%A2%E3%81%99%E3%82%8B%E6%B3%95%E5%BE%8B&mode=0) (2019年3月31日アクセス)
- [45]<https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168008482f> (2018年2月28日アクセス)
- [46]<https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/211/signatures> (2020年3月25日アクセス)
- [47][http://www.nifds.go.kr/apec/SupplyChain/APEC\\_SupplyChainToolkit\\_170317.pdf](http://www.nifds.go.kr/apec/SupplyChain/APEC_SupplyChainToolkit_170317.pdf) (2018年2月28日アクセス)
- [48][http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/A70\\_23-en1.pdf](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/A70_23-en1.pdf) (2018年2月28日アクセス)
- [49][http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA70/A70\(21\)-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70(21)-en.pdf) (2018年2月28日アクセス)
- [50]<http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/surveillance/en/> (accessed 2016/05/13) (2018年2月28日アクセス)
- [51][https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/TRS1010annex5.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS1010annex5.pdf?ua=1) (2019年3月31日アクセス)
- [52][https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO\\_ActionPlanWeb.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_ActionPlanWeb.pdf?ua=1) (2020年3月25日アクセス)
- [53][https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug\\_alert-1-2019/en/](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/) (2020年3月25日アクセス)
- [54][https://www.unodc.org/documents/treaties/publications/19-00741\\_Guide\\_Falsified\\_Medical\\_Products\\_ebook.pdf](https://www.unodc.org/documents/treaties/publications/19-00741_Guide_Falsified_Medical_Products_ebook.pdf) (2020年3月25日アクセス)

表1 パンゲア作戦 (Operation Pangea) の成果

ナンバー 実施年月日	参加国、検査数	押収した違法医薬品と相当額	逮捕者 数	オンライン広告停止、閉鎖 ウェブサイト 数	医療機器 等
Operation I 2008年11月13 日	10カ国	不明	不明	不明	不明
Operation II 2009年1月16～ 20日	24カ国 16,000個以上の荷物のうち 995個を押収	約16.7万点押収	22人	72Web サイト 閉鎖	記載なし
Operation III 2010年10月5 日と12日	45カ国 約268,000個の荷物のうち約 11,000個押収	100万点以上、 260万ドル相当	76人	694 Web サイト 閉鎖	記載なし
Operation IV 2011年9月20～ 27日	81カ国、165当局 約45,500個の荷物のうち約 8,000個押収	240万点押収、 630万ドル相当	55人	約13,500 Web 閉鎖	記載なし
Operation V 2012年9月25 日～10月2日	約100カ国	375万件押収、 1,050万ドル相当	80人	18,000以上の Web サイト閉鎖	記載なし
Operation VI 2013年6月18～ 27日	約100カ国	980万点押収、 4,100万ドル相当	58人	9,000以上の Web サイト閉鎖	記載なし
Operation VII 2014年5月13～ 20日*	111カ国、約 200規制当局 1,235件調査	940万点押収、 約3,600万ドル 相当	237人	19,000広告停 止、10,600Web サイト閉鎖	記載なし
Operation VIII 2015年6月16～ 16日	115カ国、236 規制当局 429件調査 約15万個の荷物のうち約5万 個押収	2,070万点押 収、8,100万ド ル相当	156人	550広告停止、 2,414 Web サ イト閉鎖	記載なし
Operation IX	103カ国、193	1,220万点押	393人	4,932 Web サ	27万以

2016年5月30～ 6月7日	規制当局 約33.4万個の 荷物のうち、約 17万個押収	収、5,300万ド ル以上		イト閉鎖	上、約110 万ドル相 当、の医 療機器を 押収
Operation X 2017年9月12 - 19日	123カ国、197 規制当局 1,058件調査 約71.5万個の 荷物のうち47 万個を押収	2500万点押収、 5,100万ドル以 上	約400 人	3,000以上の 広告停止 3,584 Web サ イト閉鎖	50万ドル 相当の医 療機器押 収
Operation XI 2018年10月9～ 16日	116カ国 約100万個の荷 物を検査	500トン押収、 1,400万ドル相 当	859人	3,671 Web サ イト閉鎖	11万点以 上の医療 機器押収
Operation XII 2018年6月から 2019年6月	ベルギーのみの 報告 5万個のパッケ ージを検査	約50万錠の錠 剤、チューブ、 ボトルなどを押 収	未記載	未記載	未記載
Operation XIII 2020年3月3～ 12日	90か国	440万ユニット 1,300万ユーロ	121人 逮捕、 37犯罪 組織解 体	2,500Webサイ ト閉鎖(2,000 以上が COVID- 19 関連)	37,000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)

参考論文

<https://www.interpol.int/Search-Page?search=operation+pangea> (2019年3月31日アクセス)

[https://www.famhp.be/en/news/operation\\_pangea\\_xii\\_famhp\\_seizes\\_5360\\_packages\\_containing\\_almost\\_500000\\_counterfeit\\_or\\_illegal](https://www.famhp.be/en/news/operation_pangea_xii_famhp_seizes_5360_packages_containing_almost_500000_counterfeit_or_illegal) (2020年3月29日アクセス)

<https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2020/Global-operation-sees-a-rise-in-fake-medical-products-related-to-COVID-19> (2020年3月29日アクセス)

<https://www.europol.europa.eu/newsroom/news/rise-of-fake-%E2%80%99corona-cures%E2%80%99-revealed-in-global-counterfeit-medicine-operation> (2020年3月25日アクセス)

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

\*ユーロを使用しない国はユーロに換算、1€=128円として換算

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

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/falsified\\_medicines/com2018\\_49\\_final\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/falsified_medicines/com2018_49_final_en.pdf) のデータを加工

### 表3 医療製品の品質と公衆衛生会合ショートステートメント

#### #信頼できる医療製品

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

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

Dr.Tedros Adhanom Ghebreyesus WHO事務局長

2018年9月27日

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

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

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

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

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

- a/ 医療製品の品質は世界の人々の生命を守るために重要な意味をもつ。SF 医療製品は最新のヘルスケアへのアクセスの恩恵を無に帰し、特に最も弱い人々にとって深刻な影響を与える。
- b/ 私達は、意識を高め、政治的意思、投資、行動を鼓舞し、すべての人が品質の良い医療製品を無理なく購入でき、入手できるよう分野横断的に共同して働かなければならない。
- c/ 私達は、SF 医療製品の「防止、検出、行動の枠組み」並びに医薬品規制システムのグローバルな強化に関するWHO勧告を指示し取り組む。
- d/ 私達は、すべての医薬品規制当局が効果的、効率的、一貫した品質保証を達成するよう、人的能力と財政投資を優先するよう、政府、国・国際機関、投資家に要求する。これには平等なアクセスやグローバルヘルスの改善に導く効率的調達や供給システムとリンクし、データ共有の改善と調和が含まれる。

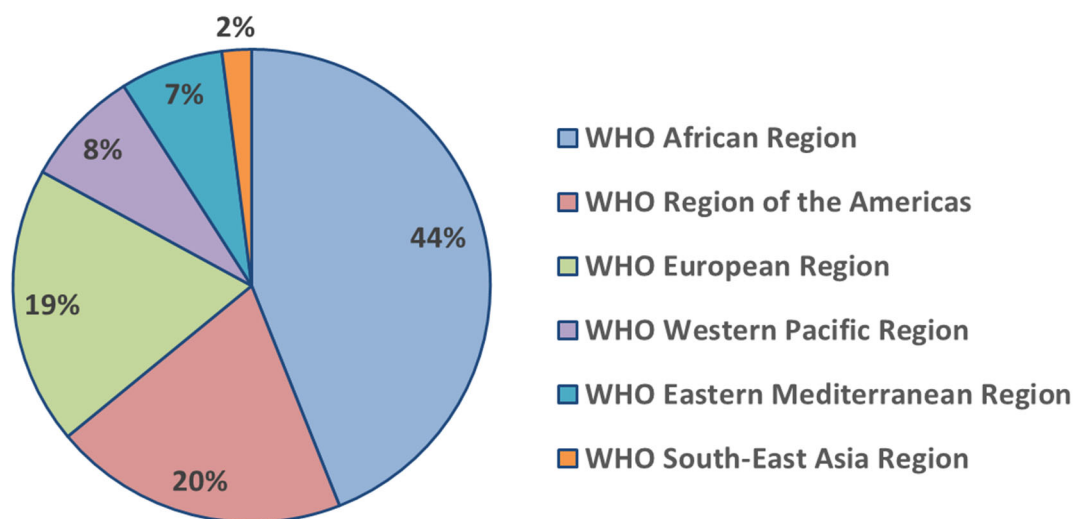
「医療製品品質」共同体に向けた優先事項と勧告で構成される詳細なコンセンサス宣言は会合参加者全員で作成中である。2019年中には公表されるであろう。

图 1 APEC Supply Chain Security Tools for Medical Products 扉



図2 WHO サーベイランス・モニターシステム報告  
—地域別の偽造薬報告件数比率—

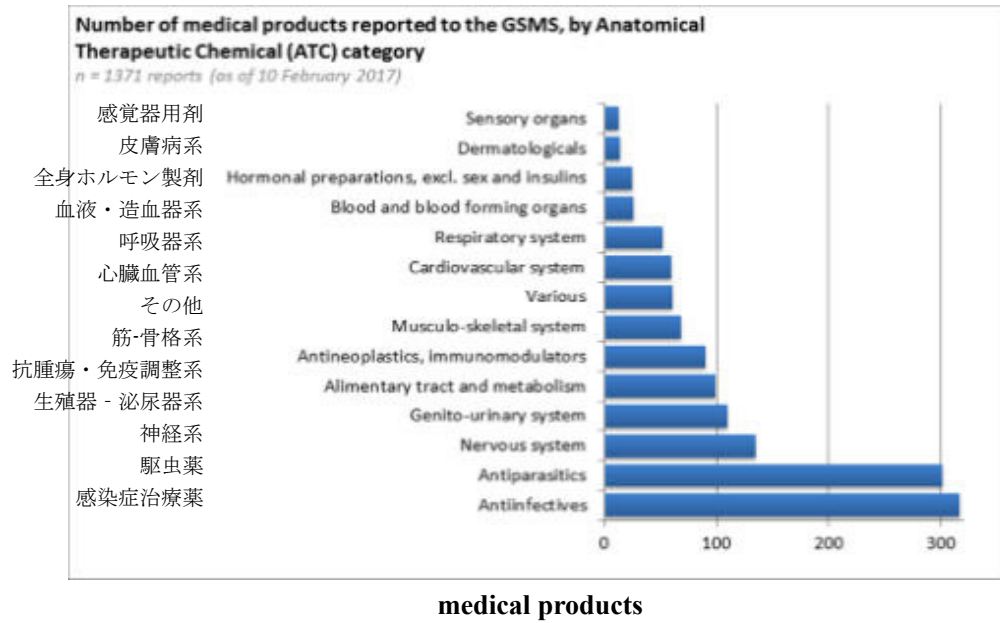
Proportion of reports to the GSMA, by WHO Region



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

図3 WHO サーベイランス・モニターシステム報告  
 —薬効分類別の偽造医薬報告件数—

July 2013～ 10 Feb 2017, n=1,371 SSFFC





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)  
平成 29～令和元年度 分担研究報告書

## 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 (金沢大学大学医薬保健学総合研究科)  
吉田直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)  
秋本義雄 (金沢大学大学医薬保健学総合研究科)  
Mohammad Sofiqur Rahman (金沢大学大学医薬保健学総合研究科)

### 研究要旨

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

【方法】PubMed を用いて、検索式「counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious AND (medicine OR drug)」で、2017 年 2 月から 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、模造医薬品による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果】772 件の論文がヒットし、英語で書かれており全文入手可能なものは 729 件であった。模造医薬品に関する 165 件の内容を確認した。

重複を含む内訳は、レビューを除く健康被害報告は 4 件あり、模造医薬品の検出技術：45 件、偽造防止技術：12 件（うち、包装関係 2 件）、蔓延状況調査結果：32 件、経済等社会的影響：39 件（うち、法律・制度 8 件）、模造医薬品流通防止：8 件、麻薬関連：25 件、偽造処方箋による医薬品の詐取 5 件、医師や薬剤師の模造医薬品に対する意識調査：3 件、世界旅行に必要な医薬品：1 件であった。

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まなかった。

【考察】2017 年 2 月 1 日から 2020 年 2 月 29 日の模造医薬品による健康被害に関する論文は 4 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ぶ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を有効にかつ効率的に活用する方法を、「模造医薬品」を意味するさまざまな単語を検索式に用いること、その検索においてヒットした論文のうち、模造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等で調査した。その結果、キーワード検索だけで模造医薬品による健康被害事例を的確に抽出するのは困難であり、その他に簡素な方法が見つからないことから、模造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。

そこで、近年の模造医薬品とその健康被害に関する論文を追加調査し、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、2017年2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

772件の論文がヒットし、英語で書かれており全文入手可能なものは729件であり、偽造薬に関する165件の内容を確認した。

その内容は、レビューを除く健康被害報告は4件あり、模造医薬品の検出技術：26件、偽造防止技術：8件（うち、包装関係2

件) 蔓延状況調査結果: 29 件、経済等社会的影響: 28 件(うち、法律・制度 8 件) 模造医薬品流通防止: 8 件、麻薬関連: 12 件、偽造処方箋による医薬品の詐取 5 件、医師や薬剤師の偽造薬に対する意識調査: 3 件、これらに分類できない論文: 1 件(世界旅行に必要な医薬品)であった。

健康被害報告は 4 件の内容は以下とおりであった。

1. オキシコドンを模倣したフラニルフェンタニルによる死亡 [2]
2. 偽造ボツリヌス毒素 A により 9 人が末梢筋力低下(全員回復) [3]
3. ワーファリンを含む偽造栄養補助剤により 36 人に出血傾向(全員回復) [4]
4. 偽造 Xanax により一時昏睡状態(回復) [5]

これらの健康被害の内容を表 1 に示す。

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表 2 に示す。また、模造医薬品の使用目的別の健康被害件数を図 1 に示す。

#### D. 考 察

2017 年 2 月から 2020 年 2 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 Xanax など含まれていたフェンタニル誘導体、模造ボトックスおよびワーファリンを含む偽造栄養補助剤による健康被害が 4 件あった [2-5]。これら模造医薬品による健康被害以外に、模造医薬品を含む違法麻薬、特にファンタニル及びその誘導体など新合成麻薬の濫用による社会問題に関する総説及びそれに類する論文が 18 報[4-22]あった。個々の背景は不明

ではあるが Prekupec らのレビュー[8]が示したフェンタニル及びその誘導体など新合成麻薬の蔓延と過剰摂取による死亡者数などから米国では大きな社会問題となっており、その深刻さが伺われた。

また、レビューには模造抗マラリア薬 [23, 24]や模造狂犬病ワクチン [25]に関する論文が発表されており、これらによる公衆衛生の悪化や健康被害が懸念された。

健康被害報告以外に、模造医薬品の流通状況とその社会的影響に関するレビューやそれに類する論文が多くあり、医薬品成分であるステロイドを含む模造美容関連薬の調査を行うとの報告もあった [26]。これらは模造医薬品に対する関心の深さが示された。

さらに、低品質医薬品や模造医薬品の法的規制や流通に関する論文も多く [27-39]、各国の模造医薬品規制の強化や医薬品流通の適正化を図ることにより模造医薬品を排除しようとする世界的な動きを示すものであった。

また、模造医薬品問題とは異なるが、米国や EU において偽造処方箋による麻薬や向精神薬が社会問題となっていることが 5 件報告されており[11, 40-43]、健康への影響が懸念されている。

今回の調査により、平成 27 年度度までに、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該当論文を探すのに最適であることが示されている。

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。

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

[44]

## E. 結論

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 4 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

1. Mohammad Sofiqur Rahman, Naoko Yoshida, Hirohito Tsuboi, Naoki Tomizu, Jamie Endo, Onishi Miyu, Yoshio Akimoto and Kazuko Kimura, The health consequences of falsified medicines- A study of the published literature, *Tropical Medicine and International Health*, 2018 Dec;23(12):1294-1303, doi:10.1111/tmi.13161
2. 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] 1Distribution of furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. Martucci HFH, Ingle EA, Hunter MD, Rodda LN. *Forensic Sci Int.* 2018 Feb;283:e13-e17. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.005. Epub 2017 Dec 8. (2018 年 2 月 28 日アクセス)
- [3] Iatrogenic Botulism Outbreak in Egypt due to a Counterfeit Botulinum Toxin A Preparation - A Descriptive Series of Patient Features and Outcome. Rashid EAMA, El-Mahdy NM, Kharoub HS, Gouda AS, ElNabarawy NA, Mégarbane B. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018 Nov;123(5):622-627. doi: 10.1111/bcpt.13048. Epub 2018 Jun 21 (2019 年 3 月 31 日アクセス)
- [4] 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)
- [5] Detection of illicit online sales of fentanyl via Twitter. Mackey TK, Kalyanam J.

- F1000Res. 2017 Nov 2;6:1937. doi: 0.12688/f1000research.12914.1. eCollection 2017. (2018年2月28日アクセス)
- [6] Going beyond prescription pain relievers to understand the opioid epidemic: the role of illicit fentanyl, new psychoactive substances, and street heroin. Pergolizzi JV Jr, LeQuang JA, Taylor R Jr, Raffa RB; NEMA Research Group. *Postgrad Med.* 2018 Jan;130(1):1-8. doi: 10.1080/00325481.2018.1407618. Epub 2017 Nov 30. Review. (2018年2月28日アクセス)
- [7] Acute Intoxications and Fatalities From Illicit Fentanyl and Analogues: An Update. Pichini S, Solimini R, Berretta P, Pacifici R, Busardò FP. *Ther Drug Monit.* 2018 Feb;40(1):38-51. doi: 10.1097/FTD.0000000000000465. (2018年2月28日アクセス)
- [8] Prekupec MP, Mansky PA, Baumann MH., Misuse of Novel Synthetic Opioids: A Deadly New Trend., *J Addict Med.* 2017 Jul/Aug;11(4):256-265. doi: 10.1097/ADM.0000000000000324. Review. (2018年2月28日アクセス)
- [9] A Case of Unintentional Opioid (U-47700) Overdose in a Young Adult After Counterfeit Xanax Use. Chapman BP, Lai JT, Krotulski AJ, Fogarty MF, Griswold MK, Logan BK, Babu KM. *Pediatr Emerg Care.* 2019 Feb 15. doi: 10.1097/PEC.0000000000001775. (2019年3月31日アクセス)
- [10] Commentary. Fentanyl-related death and the underreporting risk. D'Errico S. *J Forensic Leg Med.* 2018 Nov;60:35-37. doi: 10.1016/j.jflm.2018.09.007. Epub 2018 Sep 21. (2019年3月31日アクセス)
- [11] Barriers to accurately assessing prescription opioid misuse on surveys. Palamar JJ. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018 Sep 19:1-7. doi: 10.1080/00952990.2018.1521826. (2019年3月31日アクセス)
- [12] Detecting the diverted use of psychoactive drugs by adolescents and young adults: A pilot study. Jouanjus E, Falcou A, Deheul S, Roussin A, Lapeyre-Mestre M. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Nov;27(11):1286-1292. doi: 10.1002/pds.4624. Epub 2018 Sep 25. (2019年3月31日アクセス)
- [13] Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak Ł, Zawilska JB. *Forensic Sci Int.* 2018 Aug;289:207-214. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.05.042. Epub 2018 Jun 2. Review. (2019年3月31日アクセス)
- [14] Pharmacological characterization of novel synthetic opioids (NSO) found in the recreational drug marketplace. Baumann MH, Majumdar S, Le Rouzic V, Hunkele A, Uprety R, Huang XP, Xu J, Roth BL, Pan YX, Pasternak GW. *Neuropharmacology.* 2018 May 15;134(Pt A):101-107. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.016. Epub 2017 Aug 12. (2019年3月31日アクセス)
- [15] The Fentanyl Epidemic and Evolution of Fentanyl Analogs in the United States and the European Union. Jannetto PJ, Helander A, Garg U, Janis GC, Goldberger B, Ketha H. *Clin Chem.* 2019 Feb;65(2):242-253. doi:

- 10.1373/clinchem.2017.281626. Epub 2018 Oct 10. Review. (2019年3月31日アクセス)
- [16] Overdose Deaths Involving Fentanyl and Fentanyl Analogs - New York City, 2000-2017. Colon-Berezin C, Nolan ML, Blachman-Forshay J, Paone D. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Jan 18;68(2):37-40. doi: 10.15585/mmwr.mm6802a3. (2019年3月31日アクセス)
- [17] Illicit fentanyls in the opioid street market: desired or imposed?. Mars SG, Rosenblum D, Ciccarone D. *Addiction.* 2018 Dec 4. doi: 10.1111/add.14474. (2019年3月31日アクセス)
- [18] 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). (2020年3月23日アクセス)
- [19] 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). (2020年3月23日アクセス)
- [20] 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  $\geq 18$  Years in Metropolitan Areas - United States, 2015-2017., *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Nov 1;68(43):967-973. (2020年3月23日アクセス)
- [21] 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. (2020年3月23日アクセス)
- [22] 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. (2020年3月23日アクセス)
- [23] 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)
- [24] 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)
- [25] 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)
- [26] 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)
- [27] Governance on the Drug Supply Chain via Gcoin Blockchain. Tseng JH, Liao YC, Chong B, Liao SW. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 May 23;15(6). pii: E1055. doi: 10.3390/ijerph15061055. (2019年3月31日アクセス)
- [28] Blockchain Technology for Detecting Falsified and Substandard Drugs in Distribution: Pharmaceutical Supply Chain Intervention. Sylim P, Liu F, Marcelo A, Fontelo P. *JMIR Res Protoc*. 2018 Sep 13;7(9):e10163. doi: 10.2196/10163. (2019年3月31日アクセス)
- [29] Packaging analysis of counterfeit medicines. Dégardin K, Guillemain A, Klespe P, Hindelang F, Zurbach R, Roggo Y. *Forensic Sci Int*. 2018 Oct;291:144-157. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.08.023. Epub 2018 Aug 29. (2019年3月31日アクセス)
- [30] Assessment of primary labeling of medicines manufactured by Nepalese pharmaceutical industries. Poudel RS, Shrestha S, Thapa S, Poudel BK, Chhetri M. *J Pharm Policy Pract*. 2018 Jun 7;11:13. doi: 10.1186/s40545-018-0139-9. eCollection 2018. (2019年3月31日アクセス)
- [31] Littrell M, Herrington JE., Falsified and Substandard Drugs: Stopping the Pandemic. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 May;100(5):1058-1065. (2020年3月23日アクセス)
- [32] 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. (2020年3月23日アクセス)
- [33] 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)
- [34] 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)
- [35] 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)
- [36] 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)
- [37] 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)
- [38] 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)
- [39] 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)
- [40] Medical prescriptions falsified by the patients: a 12-year national monitoring to assess prescription drug diversion. Jouanjus E, Guernec G, Lapeyre-Mestre M; French Addictovigilance Network. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018 Jun;32(3):306-322. doi: 10.1111/fcp.12356. Epub 2018 Apr 2. (2019年3月31日アクセス)
- [41] Sources of Prescription Medication Misuse Among Young Adults in the United States: The Role of Educational Status. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ, Wilens TE, Schepis TS. *J Clin Psychiatry*. 2018 Mar/Apr;79(2). pii: 17m11958. doi: 10.4088/JCP.17m11958. (2019年3月31日アクセス)
- [42] 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 Abuse*, 41 (1), 93-100, 2020. (2020年3月23日アクセス)
- [43] 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)
- [44] Degardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 87: 167-75. (2018年2月28日アクセス)



表1 検出された模造医薬品に関する文献とその内容のまとめ

年	被害内容	原因	文献
2016	オキシコドンを模倣した青い錠剤（フラニルフェンタニルのみ検出）を摂取した 23 歳の男性が死亡した状態で発見された。  検死の結果、死因はフラニルフェンタニルの過剰摂取と考えられる。（米国）	フラニルフェンタニル	Distribution of furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. Martucci HFH, Ingle EA, Hunter MD, Rodda LN. Forensic Sci Int. 2018 Feb;283:e13-e17. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.005. Epub 2017 Dec 8.
2017	9 人の患者が偽造 A 型ボツリヌス神経毒素の投与により末梢筋力低下のボツリヌス中毒を発症した。  抗ボツリヌス神経毒素の投与により、6-12 週間で全員健康を回復した（エジプト）	高濃度の A 型ボツリヌス神経毒素を含む偽造 Neuroxin R 投与	Rashid EAMA, El-Mahdy NM, Kharoub HS, Gouda AS, ElNabarawy NA, Mègarbane B. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 Nov;123(5):622-627. doi: 10.1111/bcpt.13048. Epub 2018 Jun 21.
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.
2019	青年男子が砕かれた錠剤を Xanax だと思って服用したが模造医薬品であった。一時昏睡状態となったが回復した。  分析の結果、合成麻薬である U-47700 が検出された（米国）	偽造薬中の U 47700（合成麻薬）中毒	Chapman BP, Lai JT, Krotulski AJ, Fogarty MF, Griswold MK, Logan BK, Babu KM. Pediatr Emerg Care. 2019 Feb 15. doi: 10.1097/PEC.0000000000001775. [Epub ahead of print]

表 2 . 模造医薬品による健康被害報告

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

11	1998	ブラジル	200 人の望まない妊娠	偽造避妊薬	Stearn, 2004; Deisingh, 2005; Reidenberg & Conner, 2001; Wertheimer & Santella, 2005; Ziance, 2008; Wertheimer et al., 2003; Csillag, 1998
12	1998	インド	36 人の子供が急性腎不全に罹患し、そのうち 33 人死亡	ジエチレングリコールで汚染された咳去痰薬	Bonati, 2009; Alkahtani, et al., 2010; Cockburn et al., 2005; Gautam et al., 2009; Deisingh, 2005; Hellstrom, 2011; Hall et al., 2006; Newton et al., 2006a; Reidenberg & Conner, 2001; Roger & Boateng, 2007; Rassool, 2004; Mukhopadhyay, 2007; Kumar, 2001; Singh et al., 1998; Hari et al., 2006
13	1998	ブラジル	7 人死亡	偽造抗がん薬	Reidenberg & Conner, 2001; Csillag, 1998
14	1998	ロシア	1000 人入院	偽造インスリン	Ziance, 2008
15	1999	カンボジア	30 人死亡	スファドキシシン - 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シリン	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	スコポ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ベバシズマブ	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	偽造ベバシズマブの注射	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	フラン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キュルヴェータ薬 (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денаフィールを含む精力剤	Kuramoto et al., 2015
----	----	----	------------	------------------------------------	-----------------------

## 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Buckley GJ, Gostin LO. Committee on Understanding the Global Public Health Implications of Substandard, Falsified, and Counterfeit Medical Products; Board on Global Health; Institute of Medicine; Buckley GJ, Gostin LO, editors. Countering the Problem of Falsified and Substandard Drugs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2013 May 20. doi: 10.17226/18272. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202530/>.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dondorp AM, Newton PN, Mayxay M, Van Damme W, Smithuis FM, Yeung S, et al. Fake antimalarials in Southeast Asia are a major impediment to malaria control: multinational cross-sectional survey on the prevalence of fake antimalarials. *Tropical medicine & international health*: 2004 Dec;9(12):1241-6.

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

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

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

European Commission. Falsified medicines. Available from: [https://ec.europa.eu/health/human-use/falsified\\_medicines\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/falsified_medicines_en). Last accessed on 28 March 2017.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

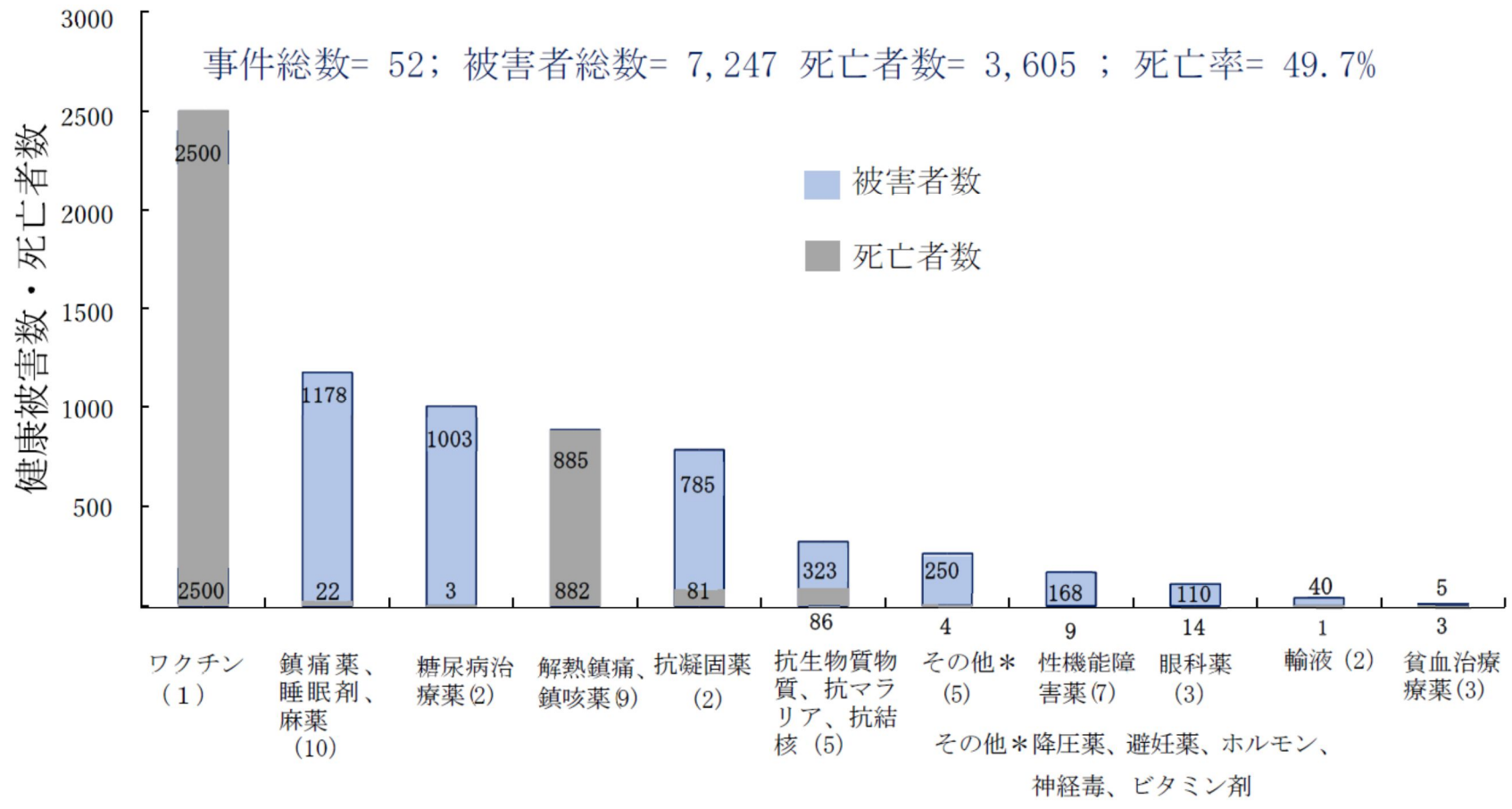


図1. 偽造医薬品の使用目的による健康被害者数分類



## 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究への高速液体クロマトグラフ-質量分析 (LC-MS) の応用

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)  
佐々木瑞紀 (同志社女子大学薬学部)  
坂井 愛 (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。また、偽造品は医薬品だけとは限らず、サプリメントもその対象である。本研究では、ミャンマー、カンボジア国内で流通するゲンタマイシン注射液、カンボジア国内で流通している痩身サプリメント MAZETA Slim、インターネットの個人輸入代行サイトを介して購入した抗肥満薬 Zenigal、を対象として、その含有成分の同定・定量を高速液体クロマトグラフ-質量分析計 (LC-MS) により行い、偽造医薬品流通の実態を調査することを目的とした。

【方法】それぞれ対象とする医薬品・サプリメントに適切な前処理を行った後、HPLC トリプル四重極型 MS を用いた Q3 スキャン、プロダクトイオンスキャン、シングルイオンモニタリング等の手法や紫外可視吸光スペクトルにより含有成分を検索した。検索結果のうち、一致度が高い候補化合物の標準品を購入し、含有成分を保持時間やフラグメントパターンが一致するかを確認した。選択反応モニタリング法による定量系を構築し、含有量を算出した。

【結果】ミャンマー、カンボジア国内で流通するゲンタマイシン注射液 32 製品につき、LC-MS/MS 法を用いた定量法を確立し、各成分を定量した。32 製品のうち 3 製品には GM がほとんど含まれていないことを確認した。カンボジア国内で流通するダイエットサプリメント MAZETA Slim に含まれるシブトラミン以外の成分の同定を試みた。薄層クロマトグラフィー分析において、シブトラミンより親水性の成分から成るスポットを LC-MS/MS で分析したところ、 $m/z$  195～855 の未知成分が 17 種確認されたが同定にはいたらなかった。Zenigal には、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、数種の未知成分が含有されていることが示された。Q3 スキャンにより  $m/z$  152 のピークはノルエフェドリンの可能性を推定し、標準品を購入して比較したが、保持時間が異なりノルエフェドリンではないことが明らかになった。 $m/z$  280 のピークは本薬には含有表示がない抗肥満作用を有するシブトラミンと同定され、1 カプセル中のシブトラミン含有量を定量したとこ

る、635 ng/1 カプセルであった。UV 225 nm に強い吸収を持つ未知物質は、抗肥満薬セチリストットの可能性を考えたが、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】今回、同定に至らなかった未知物質については、プリカーサーイオン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。偽造医薬品の含有成分を同定することは、偽造の実態を明らかにすることにつながり、偽造防止に向けた施策を講じるうえで有用な情報となると考える。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。

## A. 研究目的

偽造医薬品とは、「同一性や起源について偽表示がされた医薬品」と定義されており、記載されている成分と異なる成分が含まれているものや、有効成分が含まれていないもの、有効成分が不足または過剰なものが存在する。かつては、外観から偽造が判断できるものもあったが、現在は、偽造技術の高度化や組織的な犯罪集団の関与により巧妙化し、容易に判別することができないようになっている。

偽造医薬品の流通は開発途上国市場に限ったものではない。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。さらに、偽造品は医薬品だけとは限らず、サプリメントもその対象である。インターネットの普及に伴ってサプリメントの流通は急速に広まり、世界各国で様々なサプリメントが流通している。

本研究では、偽造が疑われる医薬品・サプリメントにつき、その含有成分の同定・定量

を高速液体クロマトグラフ-質量分析計 (LC-MS) により行い、偽造医薬品流通の実態を調査することを目的とした。これまでの当研究室 (元同志社女子大学薬学部医薬品分析学研究室 教授 谷本 剛 博士 主宰)での解析結果に基づき、ミャンマー、カンボジア国内で流通するゲンタマイシン (GM) 注射液、カンボジア国内で流通している痩身サプリメント MAZETA Slim、インターネットの個人輸入代行サイトを介して購入した抗肥満薬 Zenigal、を対象とした。

## B. 方法

### B-1. ゲンタマイシン注射液

ミャンマーのヤンゴン市内にある薬局・薬店で購入した GM 注射液 17 製品、カンボジアのプノンペンにある薬局・薬店で購入した 15 製品を試料とした。製品の詳細については表 1 に示す。32 製品中、21 製品が中国製、4 製品がインド製、2 製品がミャンマー製、2 製品がタイ製、1 製品がバングラデシュ製、1 製品が韓国製、1 製品がドイツ製であった。ゲンタマイシン含量は全製品において 40 mg (力価) /mL であった。試料溶液は、各試料 1 個を取り、

正確に 10 µL 量り取り、蒸留水 990 µL を加え攪拌後、この液 200 µL と内部標準溶液である 1 mg/mL トブラマイシン (TB) 溶液 40 µL、蒸留水 160 µL を混合した (最終濃度 : GM 200 µg/mL、TB 100 µg/mL)。GM 標準品は、USP 標準品 (697 µg (力価)/mg) 及び Sigma-Aldrich 社の 2 次標準品 (637 µg (力価)/mg) を用いた。検量線の作成用の標準溶液は、標準品 10 mg を正確に量り、蒸留水 500 µL で溶解後、400 µg 力価/mL、300 µg/mL、200 µg/mL、150 µg/mL、100 µg/mL、40 µg/mL、20 µg/mL となるよう段階希釈した。それぞれの標準溶液には内標である TB 100 µg/mL を含むように調製した。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) アセトニトリル、1% ギ酸  
(B) 100 mM 酢酸アンモニウム、3% ギ酸  
カラム : ZIC-cHILIC 5µm, polymeric  
100×2.1 mm  
注入量 : 2 µL  
流量 : 0.4 mL/min  
タイムプログラム : 50-95% B in 7 min,  
95% B in 2 min, 95-5% B in 6 min  
カラムオープン : 40□

<MS 条件>

イオン化法 : エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法  
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□  
測定モード : selected reaction

monitoring (SRM)

トランジション : ゲンタマイシン C1,  
478.10>160.10, 478.10>322.20;  
ゲンタマイシン C1a, 450.10>160.10,  
450.10>322.20;  
ゲンタマイシン C2, 464.10>160.10,  
464.10>322.20;  
トブラマイシン, 468.3>163.10,  
468.3>324.10

## B-2. 痩身サプリメント MAZETA Slim

サプリメント 3 カプセル分の内容物を取り出し、メタノール 5 mL を正確に加え、5 分間混合した後、遠心分離 (1500 rpm, 5 min) を行い、その上清を分取した。アウクビン標準溶液はアウクビン標準品 (富士フィルム和光純薬株式会社) 約 5 mg を精密に量り、メタノール 1 mL を正確に加えて調製した (5 mg/mL)。シブトラミン標準溶液は、シブトラミン標準品 (富士フィルム和光純薬株式会社) 約 5 mg を精密に量り、メタノール 1 mL を正確に加えて調製した (5 mg/mL)。2 枚の薄層板を用意し、シブトラミン標準溶液、アウクビン標準溶液を用いて、サプリメントの内容物について薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析を 2 枚同様に行った。展開溶媒は酢酸エチル 200 mL、蒸留水 9 mL を正確に量り、激しく混合し、2 層に分離した下層を除去して用いた。展開後の薄層板の一方をヨウ素により呈色し、もう一方は、ヨウ素で確認した薄層板と照らし合わせ、得られたスポットと同じ位置を削り取った。なお、本サプリメントは天然成分由来とあり、外箱には生薬 6 成分が配合されているとの記載があった。そのうちの一つ *Psyllium husk* (シャゼンシ) に着目し、シャゼンシ

の主成分であるアウクピンの含有が疑われたため、アウクピン標準品を用いた。TLC 分析により得られた未知成分スポット部分を削り取り、これにメタノール 500  $\mu$ L を正確に加え、遠心 (1200 rpm, 10 min) し、上清を量り取った。上清を 0.22  $\mu$ m フィルターで濾過し、濾液を量り取り、窒素風乾した。溶媒置換を兼ねて 50%メタノール溶液で 3 倍濃縮した溶液を試料溶液とした。試料溶液を、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) 10mM 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 $\mu$ m, 75  $\times$  2.0 mm 注入量：10  $\mu$ L  
流量：0.3 mL/min  
タイムプログラム： 0-15 min：0-85% B,  
15-20 min：85% B, 20-20.10min：85-5% B,  
20.10 -25min：5% B  
カラムオープン：40

<MS 条件>

イオン化法：エレクトロスプレーイオン化(ESI)法  
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  
測定モード：positive ion mode Q3 scan, negative ion mode Q3 scan, single ion monitoring (SIM), product ion scan, selected reaction monitoring (SRM)  
トランジション：シブトラミン,  
280.40>125.05, 280.40>139.05,  
280.40>153.05

### B-3. 抗肥満薬 Zenigal

#### B-3-1. 未知成分の同定

Zenigal のカプセルから、内容物の全量を取り出し、秤量後、20 mg/mL となるようにメタノール (MeOH) を加え、1 時間 vortex した。遠心 (3000 rpm, 3 min) により分取した上清を適宜希釈して、試料溶液とした。Norephedrine-d3 標準品 (シグマアルドリッチジャパン合同会社) 及びシブトラミン標準品 (富士フィルム和光純薬株式会社)、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) 10mM 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  $\mu$ m, 75  $\times$  2.0 mm  
注入量：10  $\mu$ 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, selected reaction monitoring (SRM)  
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

### B-3-2 シブトラミンの定量

シブトラミン標準品(富士フィルム和光純薬株式会社)を MeOH に溶解し、5, 10, 20, 50, 100, 200 ng/mL 溶液を調製し、検量線作成用標準溶液とした。Zenigal のカプセル 10 個それぞれから、内容物の全量を取り出し、秤量後、20 mg/mL となるように MeOH を加え、1 時間 vortex した。遠心(3000 rpm、3 min)により分取した上清を MeOH で 2 倍希釈した。これを逆相-強陽イオン交換ポリマーである OASIS MCX カートリッジ(60 mg, waters)を用いて抽出し、溶出液を試料溶液とした。試料溶液及び標準溶液を、LCMS-8040 (SHIMADZU)を用い、SRM 法(280.0>125.05)により分析した。HPLC 条件、及び MS 条件は B-3-1 に示す条件と同様とした。標準溶液から得た検量線を用いて、試料溶液のシブトラミンのピーク面積値から試料溶液に含まれるシブトラミンの濃度を求め、1 カプセルあたりのシブトラミン含有量を算出した。

## C. 研究結果

### C-1. ゲンタマイシン注射液

LC-MS/MS により標準品に含まれるゲンタマイシン C1, C1a, C2 の各成分を分離して測定することが可能であった。標準品に記載の成分含量比を基に、それぞれの成分について検量線を作成したところ、 $r^2 > 0.99$  の良好な検量線が得られた。測定したゲンタマイシン注射液のクロマトグラムの代表例を図 1 に示す。図 1 の上段は、表示濃度と同等の定量値が得られた製剤のクロマトグラ

ムであり、図 1 の下段は、ゲンタマイシン各成分がほとんど検出できない注射剤のクロマトグラムである。32 製品の定量結果を図 2 に示す。表示濃度が 40 mg (力価) /mL であったのに対し、表示濃度の 150% を超えていた注射剤が 1 種 (No.32)、表示濃度の 10% 未満であった注射剤が 3 種 (No. 22, 23, 24) であった。それ以外の 28 製品に関しては、表示濃度の 90% から 140% 以内であった。

### C-2. 痩身サプリメント MAZETA Slim

薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析の結果を図 3 に示す。得られたスポットの Rf 値を求め、比較したところ、試料溶液には 2 つのスポット C (Rf=0.54)、D (Rf=0.84) が見られた。スポット C は、シブトラミン標準溶液のスポット B (Rf=0.56) と Rf 値が近似したことからスポット C の成分はシブトラミンであると考えられた。また、今回の条件ではアウクビン標準溶液のスポット A (Rf=0.0) は展開せず、試料溶液に同様のスポットが見られなかったことからアウクビンは含有されていない、または検出限界以下の濃度で含有されている可能性が考えられた。試料溶液のスポット D は未知成分として LC/MS を用いて未知成分の探索を行うこととした。

TLC スポット D の LC-MS 解析により、見出された 17 種のイオンピークにつき、検出されたイオンピークの  $m/z$ 、保持時間、ピーク高さを図 4 に示した。またクロマトグラムの代表例を図 5 に示した。TLC のスポット D を切り取ったにもかかわらず、スポット C に含まれるシブトラミンが、positive ion mode の分析で保持時間 10.36 min で検出された。このことから、TLC での分離が完全

ではなく、スポット D は単一物質ではないと考えられた。実際、LC-MS 分析では多くのピークが認められ、そのうち未知イオンピークは、positive ion mode で  $m/z$  244、negative ion mode で  $m/z$  242 で、同じ保持時間に検出されたことから、分子量 243 の構造、もしくは部分構造をもつことが推定された。このピークについて、プロダクトイオンスキャンによるマススペクトルを図 6 に示す。得られたマススペクトルから公共のデータベース検索を行ったが、化合物の同定には至らなかった。

### C-3. 抗肥満薬 Zenigal

#### C-3-1. 未知成分の同定

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。そこで 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 の未知物質ピークと、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 7)。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 8)。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。

未知物質ピークは、同時に測定した MS 分析において positive ion mode で  $m/z$  152 のピークとして、negative ion mode における  $m/z$  150 のピークとして検出され、分子量 151 の化合物 (未知成分) と推定された。 $m/z$  152 の product ion scan におけるフラグメントイオンパターンを公共データベースで検索した結果、ノルエフェドリンの可能性が推定された。しかし、ノルエフェドリン標準品と未知成分のピークを比較した結果、保持時間が異なり、未知成分はノルエフェドリンではないことが判明した (図 9)。

一方、Khan らの論文[1]で報告されている UV 225 nm に強い吸収を持つ未知ピークは、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 8)。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 10)。よって本ピークは、分子量もしくは、部分構造が 177 であることが示唆された。

この未知ピークについて、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。分取量が少なかつたため、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 (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>, MW=177.04) と hexadecanol (C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>OH, MW=242.44) がエーテル結合をした構造をしている。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 11)。一方、Zenigal の未知物質のピークは、UV 検出の結果 (図 7) 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)より、約 17.9 分にピークが確認でき (図 11)、これは、UV 検出における未知物質のピークと一致した。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。

また、図 7 に示す MS 分析において、未知物質ピークは、positive ion mode で  $m/z$  280 のピークとして検出され、マススペクトルおよび product ion scan のフラグメントイオンパターンを公共データベースで検索した結果、シブトラミンの可能性が推定された。シブトラミン標準品と未知成分のピークを比較した結果、未知成分はシブトラミンであることが判明した (図 12)。

### C-3-2. シブトラミンの定量

Zenigal に含有されることが明らかになったシブトラミンについて、逆相-強陽イオン交換ポリマーを用いた固相抽出[3]により抽出し、定量を行った。QC 試料の回収率は、89.7%であった。また、5-200 ng/mL の希釈系列のシブトラミン標準溶液を抽出し、LC-MS により分析したところ  $r^2 = 0.9998$  の検量線を得た。また、QC 試料から得た真度は 95.1%であった。

試験を実施した Zenigal 10 カプセルすべてにシブトラミンが含まれていた。1 カプセル中に含まれるシブトラミンを定量したところ、含有量は、1 カプセルあたり、499 ng から 942 ng の範囲にあり、平均で 1 カプセルあたり、635 ng のシブトラミンを含有していた (表 2)。

## D. 考 察

本研究では、ミャンマー、カンボジア国内で流通するゲンタマイシン注射液、カンボジア国内で流通している痩身サプリメント MAZETA Slim、インターネットの個人輸入代行サイトを介して購入した抗肥満薬 Zenigal、を対象として、その含有成分の同定・定量を高速液体クロマトグラフ-質量

分析計 (LC-MS) により行った。

ゲンタマイシン注射液 32 製剤のうち、3 製剤において、表示濃度の 10%未満のゲンタマイシンしか含まれておらず、偽造医薬品であった。また、表示濃度の 150%を超えていた注射剤が 1 種見出された。ゲンタマイシンは親水性の高い複合医薬品であり、UV 吸収をもたないことから LC での分析は難しいとされていたが、今回 LC-MS/MS で C1, C1a, C2 の成分ごとに定量できることが示された。

MAZETA Slim は、シブトラミンが含有される偽造医薬品であることがすでに判明していた。本サプリメントは天然成分由来とあり、外箱には生薬 6 成分が配合されているとの記載があった。実際、LC-MS 分析で多くのピークが検出されたが、同定には至らなかった。

Zenigal に含まれる未知含有成分について、未知物質 はノルエフェドリンの可能性を、UV 225 nm に強い吸収を持つ未知物質 (保持時間 18.0 min) はセチリスタットの可能性を考えたが、いずれも異なり、同定には至らなかった。一方で、未知成分 がシブトラミンであることが判明した。定量結果より、Zenigal に含有されるシブトラミンは肥満症の治療薬として使用される場合の用量(10-15 mg/day)と比べると、微量であり、瘦身効果が得られるほどの量ではないと考えられる。また、シブトラミン含有量にはばらつきが見られた。混入の経緯は不明であるが、非常に微量なシブトラミンが含まれていたことから、製造ライン中のコンタミネーションである可能性も考えられる。

## E. 結論

MAZETA Slim 及び Zenigal において、同定に至らなかった未知物質については、ブリーカーイオン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。偽造医薬品の含有成分を同定することは、偽造の実態を明らかにすることにつながり、偽造防止に向けた施策を講じるうえで有用な情報となると考える。LC/MS は、今回の Zenigal に含まれているシブトラミンのように少量の含有物質でも定量可能である。よって偽造が疑われる医薬品中の実態を詳細に把握する上で有用な手段である。

## 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 - 」
3. 平間祐志、兼俊明夫. 道衛研所報 Rep. Hokkaido Inst. Pub. Health, 57, 57-60 (2007)

## G. 研究発表

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



## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表1 GM注射剤

	Serial No.	Name of Manufacturer	Manufacturing Country	Batch/Lot number
A-059	1	AMNLife Science Pvt Ltd.	India	AMNB002I12
A-076	2	AMNLife Science Pvt Ltd.	India	AMNB003I12
A-082	3	NEON Laboratories Ltd.	India	504121
A-018	4	Troge Medical GMBH HAMBU	Germany	11745-01
A-009	5	Grand Pharmaceutical(CHINA)	China	130201
A-014	6	Grand Pharmaceutical(CHINA)	China	130201
A-058	7	Jianaxi Xier Kangtai Pharmaceutical	China	1301565
B-112	8	Ningo DHY Pharmaceutical CO	China	121004
A-077	9	Ningo DHY Pharmaceutical CO	China	121225
A-046	10	SHANKI FEDERAL PHARMAC	China	1301532
A-090	11	SHANKI FEDERAL PHARMAC	China	1301532
B-122	12	ZHANG JIAKOU PHARMACEUTICAL	China	111111
A-029	13	ZHANG JIAKOU PHARMACEUTICAL	China	120309
A-049	14	ZHANG JIAKOU PHARMACEUTICAL	China	130151
B-084	15	ZHANG JIAKOU PHARMACEUTICAL	China	130151
A-080	16	SIU GUAN CHEMIND CO LTD	Taiwan	207252
A-108	17	SIU GUAN CHEMIND CO LTD	Taiwan	304152
A-111	18	No.(2)Pharmaceutical Factory	Myanmar	1572084
B-085	19	No.(2)Pharmaceutical Factory	Myanmar	160040
A-064	20	SHIN POONG PHARM CO LTD	Korea	GENTA2020
B-072	21	Regain Laboratories	India	RG321
A-069	22	BEVERLY HENAN PHARMACEUTICAL	China	20140828
A-020	23	HENAN DEKANG PHARMACEUTICAL	China	20130406
A-077	24	HENAN DEKANG PHARMACEUTICAL	China	20130406
B-075	25	MERCURY Laboratories Limited	China	14351903
B-096	26	SHANGHAI MODERN HASEN PHARMAC	China	131210111
A-040	27	SIU GUAN CHEMIND CO LTD	China	304152
A-023	28	TIAN PHARMACEUTICAL GROUP XIN	China	131227
A-022	29	ZHANGFENG PHARMACEUTICAL FACT	China	140603
A-112	30	ZHANGFENG PHARMACEUTICAL FACT	China	140603
A-003	31	河南艾源薬?股份有限公司	China	13032802
A-088	32	SQUARE PHARMACEUTICALS LTD.	Bangladesh	404001

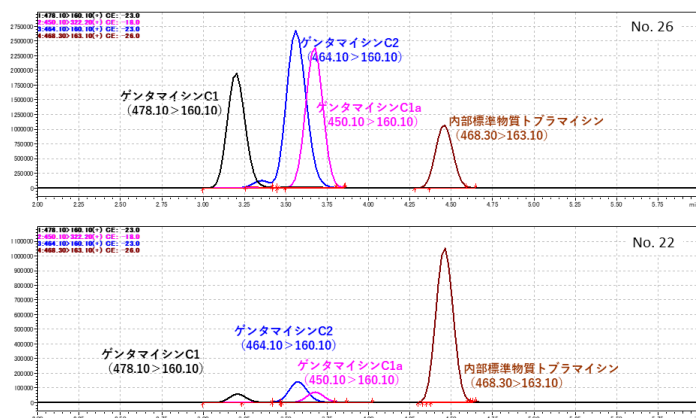


図1 ゲンタマイシン注射剤の代表的なクロマトグラム

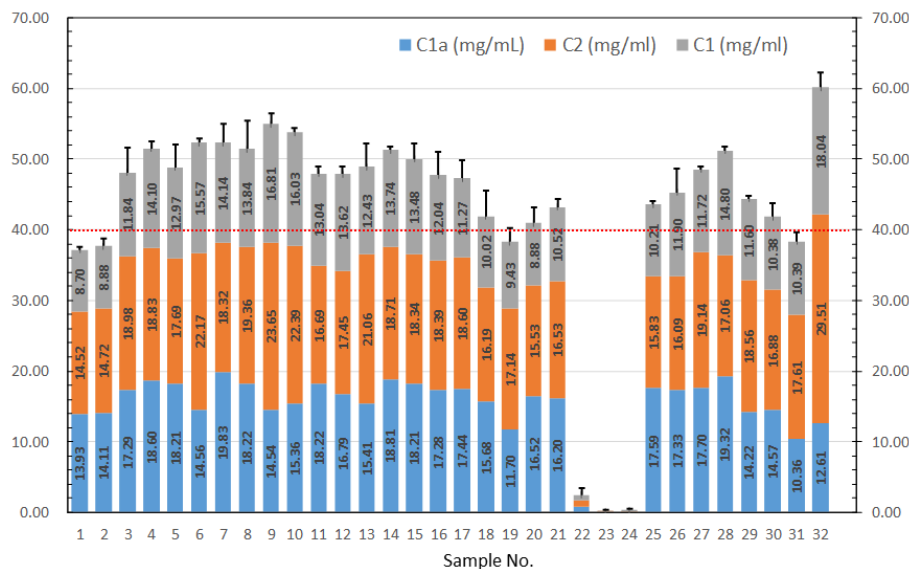


図2 各ゲンタマイシン注射剤の定量結果

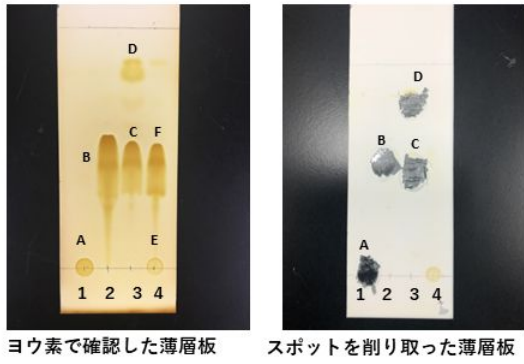


図3 薄層クロマトグラフィー(TLC)分析

- 1: アウクビン標準溶液
- 2: シブトラミン標準溶液
- 3: MAZETA Slim試料溶液
- 4: アウクビン:シブトラミン (1:2) 溶液

m/z (positive ion mode)	保持時間 (min)	peak	height (SIM)
202	0.631	unknown ①	7.0E+06
202	0.981	unknown ①	8.0E+06
195	1.715	unknown ②	4.5E+05
316	4.514	unknown ③	6.5E+06
272	4.689	unknown ④	7.5E+05
246	6.193	unknown ⑤ (M+NH4)	4.5E+05
514	6.718	unknown ⑥	1.8E+05
244	8.082	unknown ⑦ (M+H)	1.8E+06
228	9.587	unknown ⑧	2.0E+06
387	10.251	unknown ⑨ (M+H)	5.5E+06
404	10.251	unknown ⑩ (M+NH4)	5.5E+06
790	10.251	unknown ⑪ (2M+NH4)	1.6E+05
280	10.356	Sibutramine	
272	10.706	unknown ⑫	6.0E+05

m/z (negative ion mode)	保持時間 (min)	peak	height (SIM)
195	0.543	unknown ⑬	1.4E+06
600	1.592	unknown ⑭	3.0E+03
227	6.175	unknown ⑮ (M-H)	3.5E+05
138	6.455	unknown ⑯	5.0E+05
242	8.064	unknown ⑰ (M-H)	1.2E+06
855	8.939	unknown ⑱	3.5E+05
427	8.974	unknown ⑲	6.0E+06
431	10.268	unknown ⑳ (M+HCOO)	6.0E+04
325	12.402	unknown ㉑	2.0E+05
297	13.627	unknown ㉒	3.0E+05

図4 TLCスポットDのLC-MS解析により、見出されたイオンピーク  
上段がポジティブイオンモード (m/z 100-900)、下段がネガティブイオンモード (m/z 100-900)を示す

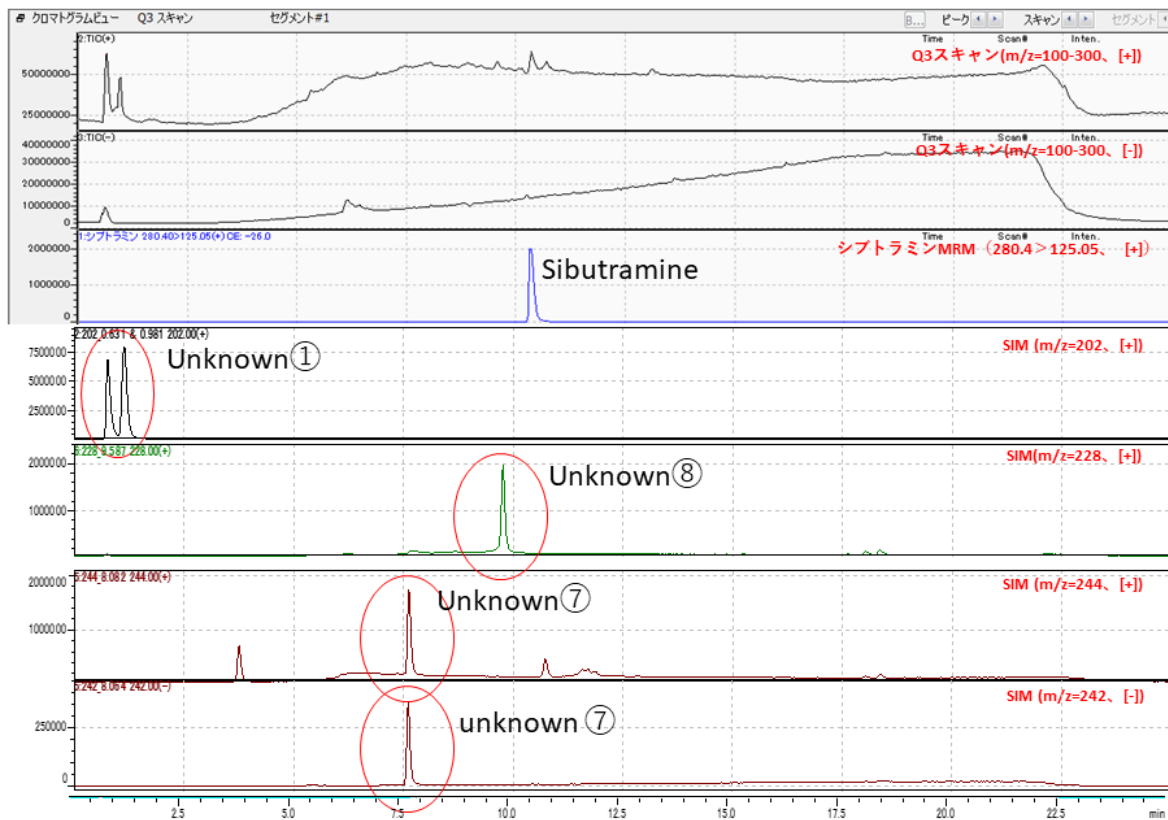


図5 TLCスポットDのLC-MS解析のクロマトグラム

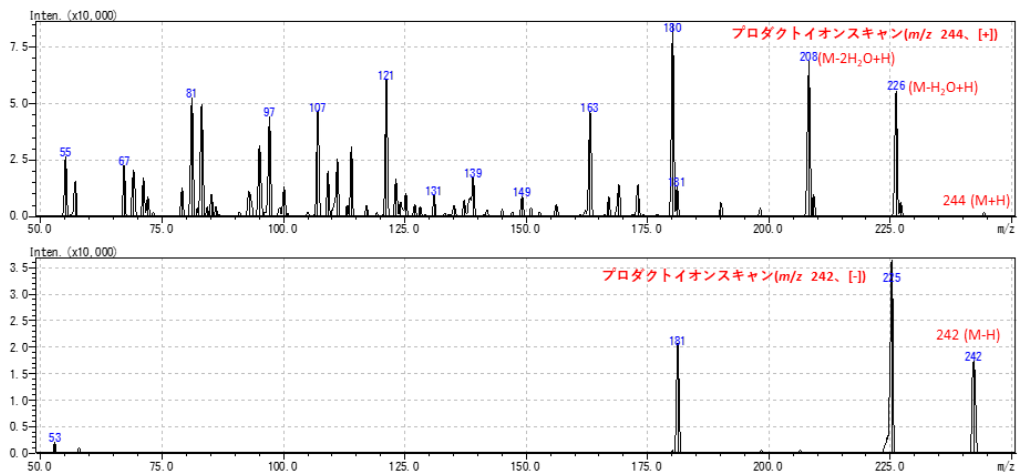


図6 未知イオンピーク⑦に関するプロダクトイオンキャンm/z=244(+), m/z 242(-)におけるマススペクトル

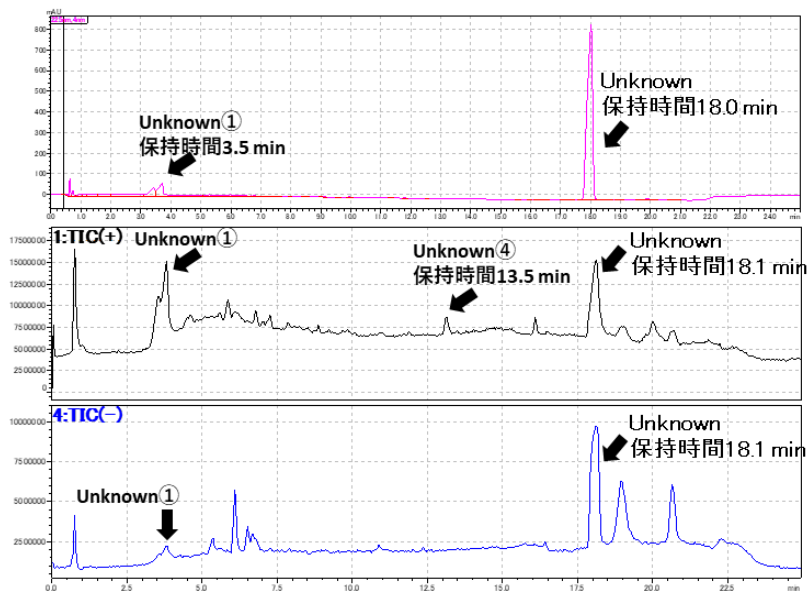


図7 Zenigalに含まれる未知成分ピークの検出

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

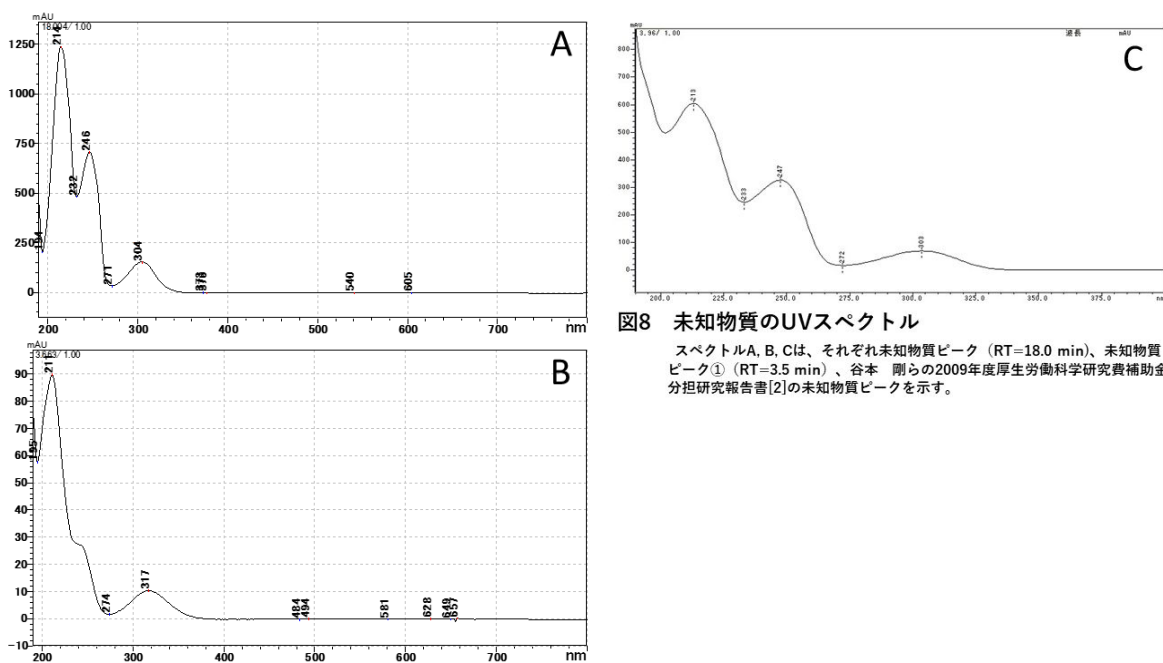


図8 未知物質のUVスペクトル

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。

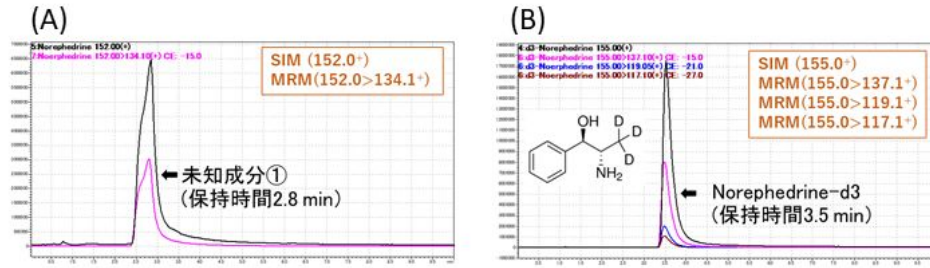


図9 Zenigalに含まれる未知成分①(A)とnorephedrine標準品(B)のSRMクロマトグラムの比較

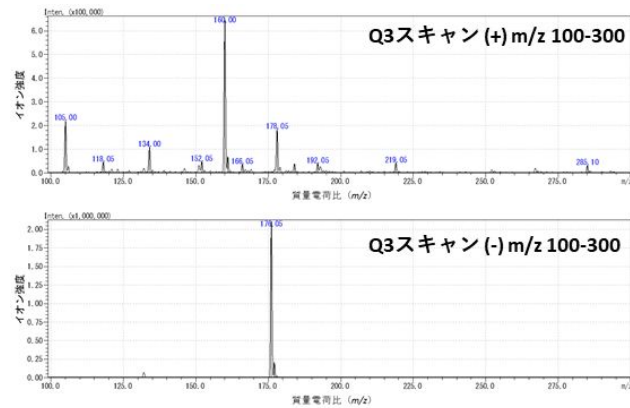


図10 未知ピーク (保持時間18分) のマススペクトル

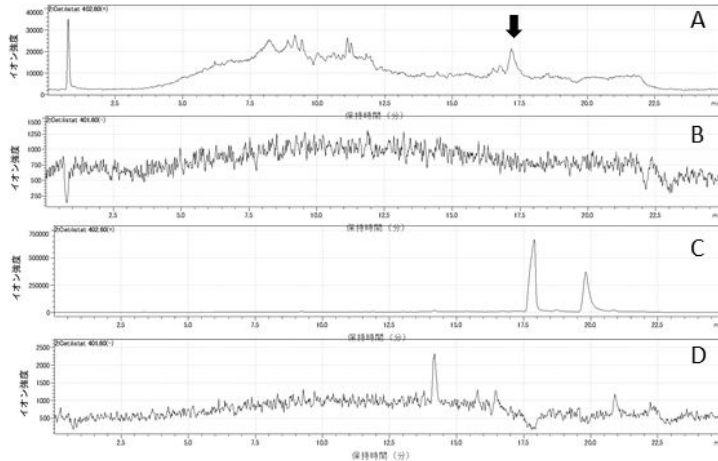


図11 セチリスタット標準溶液 (A, B) とZenigal (C, D) におけるSIMクロマトグラムの比較  
A, CがSIM (+) クロマトグラム ( $m/z$  402.60)、B, DがSIM (-) クロマトグラム ( $m/z$  400.60) を示す

表2、Zenigalに含まれるsibutramineの定量

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

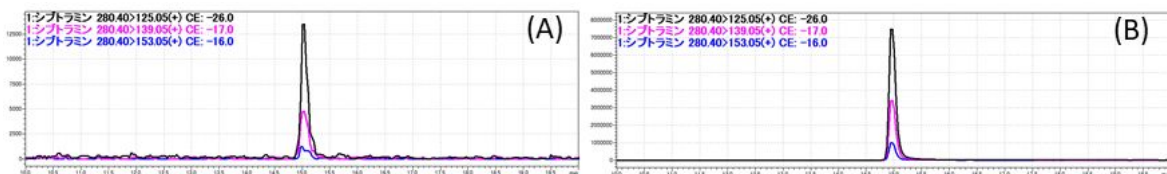


図12 Zenigalに含まれる未知成分④(A)とsibutramine標準品(B)のMRMクロマトグラムの比較

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

分担研究者 吉田直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)  
木村和子 (金沢大学医薬保健学総合研究科)  
研究協力者 Zhu Shu (金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学)  
松下 良 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

### 研究要旨

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

【方法】2016年1月に、個人輸入代行サイトを介してメトホルミン 500 mg 錠と徐放錠 (500 mg、750 mg 及び 1000 mg) を購入した。入手したサンプルについて、製品の真正性、製造販売業者や製品および発送業者の合法性調査と、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 分析による定性と定量を行った。さらに、テラヘルツ (THz) 波分光分析を行った。対照として、日本正規流通品のメトグルコ®500mg 錠を用いた。

【結果】入手したサンプルについて、真正性調査の結果は、製造販売業者からの回答が得られた 7 サンプル (17.5%) が真正品、33 サンプル (82.5%) は回答を得られなかった。製造国での合法性について、質問票への回答がなし。発送業者の合法性調査について、どの国からも質問票への回答は得られていなかったが、台湾当局のメール返信から、台湾の発送業者は免許を持っていないことが確認された。USP に準拠した品質試験の結果、6 サンプル (15%) が不適合となった。テラヘルツ波分光分析の結果、全ての個人輸入したメトホルミン錠と正規品の吸収係数、誘電率、誘電損失、屈折率に差が認められなかった。

【考察】入手した製品には東南アジア諸国で品質不良が指摘されたメトホルミン製剤と同じ会社の製品は含まれなかったが、日本にも品質不良品がネット経由で輸入されている可能性がある。THz 波分光分析では、個人輸入したメトホルミン錠の品質不良品鑑別が難しいと考えられた。

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

## A. 研究目的

### A-1. 背景

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

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

### A-2. 目的

インターネットを経由して個人輸入したメトホルミンについてその真正性と品質を明らかにすること並びに不良品・偽造品鑑別におけるテラヘルツ波分光分析法の導入可能性の検討を目的とした。

## B. 研究方法

### B-1. 製品の購入

#### B-1-1. 購入サイトの選択

検索エンジン Google Japan を用い、キーワード検索により購入サイトを抽出した。まず、検索ワード「メトホルミン 個人輸入」を用いて日本語サイトを検索した。これらの検索式で抽出できたサイトのうち、銀行振り込みでの支払いが可能であった全サイトを購入対象サイトとした。

#### B-1-2. 購入対象製品

サイト検索の結果、ほとんどのサイトで普通錠 500 mg 錠が販売されており、また国内承認規格のうち 500 mg が最大であるこ

とから購入する規格は 500 mg とし、品質不良品の存在が指摘されている徐放錠 500 mg、750 mg および 1000 mg も購入した。

### B-2. 製造販売業者に対する真正性調査

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

### B-3. 製造国の合法性調査

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

### B-4. 発送国と発送業者の実態調査

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

### B-5. 品質試験

#### B-5-1. 錠剤の定性・定量分析

HPLC 分析条件：

・ Mobile Phase : acetonitrile :pH 3.85 Buffer

(1:9)

- Column : Shim-pack CLC-ODS (M) 5mm  
(4.6mm × 25cm)
- Wavelength : 232nm (Metformin Hydrochloride Tablet) 218nm (Metformin Hydrochloride ER /SR Tablet)
- Flow rate : 0.9mL/min
- Run time : 20min
- Oven : 30
- Injection volume : 10mL

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

1 製品につき 10 錠を測定し、表示量に対する有効成分の含量率(%)を求めた。判定基準として、普通錠において 10 錠における有効成分の平均含量率が 95.0-105%に当てはまらないものを品質不良であるとした(USP; 2014 版)。また、徐放錠において 10 錠における有効成分の平均含量率が 90.0-110.0%に当てはまらないものを品質不良であるとした(USP; 2014 版)。含量均一性試験において、10 錠から算出された判定値(Acceptance Value: AV)が 15.0 より大きい場合さらに 20 錠試験を行い、最終判定を行った。各成分の標準試薬との保持時間の一致と UV スペクトルが一致することを確認することにより、含有成分の同定を行った。

#### B-5-2. 溶出試験

溶出試験は、USP に記載の試験法に従った。1 製品につき 6 錠を測定した。普通錠の判定は USP に準じ、1st stage では 6 錠の個々の溶出率が  $Q+5\%$  (metformin,  $Q=70$ ) 以上であれば適合とした。徐放錠(500mg)の判定も USP に準じ、判定時間における溶出率が判定基準値内(1 時間:20-40%、3 時間:45-

65%、10 時間:80%以上)であるとき適合とした。また、徐放錠(750mg)と徐放錠(1000mg)の判定も USP に準じ、判定時間における溶出率判定基準値内(1 時間:20-40%、2 時間:35-55%、6 時間:65-85%、10 時間:85%以上)であるとき適合とした。

### B-6. テラヘルツ波分光分析

#### B-6-1. 分析対象

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

#### B-6-2. 分析装置

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

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

#### B-6-3. 試料の前処理

200mL メスフラスコに錠剤 1 錠および蒸留水を適量入れ、5 分毎に転倒攪拌。10 分後に蒸留水を加え 200mL にメスアップし、5 分毎に転倒攪拌。

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

#### B-6-4. 解析

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

### C. 結果



### C-1. 購入製品

メトホルミン錠を広告する個人輸入代行サイト(24 サイト)から、33 サンプルの500mg 錠、5 サンプルの500mg 徐放錠と1 サンプルの750mg 徐放錠および1 サンプルの1000 mg 徐放錠の計40 サンプルを入手した。

### C-2. 入手製品の真正性

それぞれの製造販売業者へ、2017年8月14日にサンプルの外観写真と質問票を送付した。2017年8月21日に「CIPLA LTD」から回答を得た。2017年10月24日に東和薬品株式会社から回答を得た。2017年9月8日に会社「Apotex Pty Ltd」から回答を得た。他の会社へ、2018年4月の間に1度催促を行い、回答なし。得られた回答はいずれも真正品というものだった。

### C-3. 製造国へ合法性調査

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

### C-4. 発送国と発送業者の実態調査

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

2018年11月に2度催促をしたが、2019年5月現在、どの国からも質問票への回答

は得られていない。

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

### C-5. 品質試験

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

#### C-5-1. 含量の測定

含量試験におけるそれぞれの個別データを Table 2-1 に示した。

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

#### C-5-2. 含量均一性の測定

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

含量均一性試験における 1st stage において問題のあったサンプルは 2nd stage を行い、その結果を Table 2-2 に示した。含量均一性試験は 34 サンプル(85%)が適合となり、5 サンプル(12.5%)が 1st stage において暫定不適合(interim fail)となり、1 サンプル(2.5%)が不適合(Permanent fail)となった。不適合なサンプル(36-SR-1000-A9-IN-60)は含量  $>126.88$  が 2 錠あり、AV 値は 54.85 であった。1st stage において暫定不適合だった 5 サンプルのうち、2nd stage において 4 サンプルが不適合となった。

### C-5-3. 溶出試験の測定

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

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

### C-6. テラヘルツ波分光分析

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

## D. 考 察

### D-1. 品質試験

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

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

### D-2. テラヘルツ波分光分析

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

## E. 結 論

本研究では経口糖尿病薬の品質不良品の国内流入の可能性が認められた。インターネットを介した医薬品の個人輸入を誰もが利用できる現在、消費者は偽造品の存在や個人輸入の危険性を熟知し、個人輸入を避け医療機関を受診することが求められる。そのために、個人輸入に関して消費者が正しい情報を得られるよう、さらに情報提供し、注意喚起をする必要がある。

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

## F. 参考文献

- 1) 1. AYANO KOSUGI, YUMI SANAMI, ANDREA OROZCO, NAOKO YOSHIDA, HIROHITO TSUBI, KAZUKO KIMURA, ASSESSMENT OF THE QUALITY OF GLIBENCLAMIDE AND METFORMIN TABLETS IN THE

PHILIPPINE AND CAMBODIA, 國際保  
健醫療.30(3):208,2015

- 2 ) Department of Health, The Government of  
the Hong Kong Special Administrative  
Region  
[http://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/index.  
html](http://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/index.html)

Table 1.品質試験の結果（サマリー）

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

Table 2-1. 含量試験および含量均一性試験の 1st stage の結果・Metformin Hydrochloride Tablet, 95.0 mean 105.0・Metformin Hydrochloride Extend-Released Tablet, 90.0 mean 110.0

ID	Sample Code	Trade name of the product	Name of Manufacturer	Manufacturing Country	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	Mean % of Quantit y	% of	% of	AV	Judge	Reference Univ. Quantit y test	Judge
					Quantit y Tablet 1	Quantit y Tablet 2	Quantit y Tablet 3	Quantit y Tablet 4	Quantit y Tablet 5	Quantit y Tablet 6	Quantit y Tablet 7	Quantit y Tablet 8	Quantit y Tablet 9	Quantit y Tablet 10	Quantit y SD		Quantit y RCV					
1	01-500-A1-SG-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	India	94.15	94.93	93.57	98.45	101.53	93.56	95.63	94.90	91.32	94.78	95.28	2.84	2.98	9.53	pass	95.28	pass	
2	02-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	India	93.72	94.70	91.59	92.69	94.84	95.60	90.61	97.98	93.26	93.99	93.68	2.05	2.19	9.55	pass	93.65	pass	
3	03-500-A2-SG-100	GLYCOMET	USV Private Limited	not listed	101.98	103.06	100.34	99.70	97.32	100.98	103.56	97.98	102.57	104.91	101.24	2.44	2.41	5.86	pass	101.24	pass	
4	4-500-A3-TH-100	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	100.99	94.88	92.95	101.59	101.69	101.12	98.93	99.83	95.40	103.40	99.08	3.48	3.51	8.35	pass	99.08	pass	
5	5-500-B2-SG-56	Metformin	Intas Pharmaceuticals Ltd	England	95.18	94.65	95.60	99.15	97.45	95.11	97.23	100.82	98.47	97.57	97.32	1.84	1.89	5.60	pass	97.32	pass	
6	6-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	not listed	95.65	93.89	93.98	93.94	95.14	95.39	94.75	96.84	94.91	97.93	95.54	1.29	1.35	6.05	pass	95.54	pass	
7	7-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	England	97.94	94.53	93.97	95.08	97.87	97.45	96.00	97.36	93.65	101.20	96.50	2.32	2.40	7.56	pass	96.50	pass	
8	8-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	not listed	97.59	95.55	95.23	92.47	97.37	94.84	119.92	95.51	90.08	93.36	97.29	8.28	8.51	21.08	fail	97.29	pass	
9	9-500-C1-US-100	Metformin	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	India	93.97	100.66	97.65	99.00	99.84	98.45	98.31	97.00	96.83	85.00	95.69	4.51	4.65	12.62	pass	95.69	pass	
10	10-500-B2-SG-56	Metformin	Relochem Limited	England	95.95	96.74	98.72	96.93	96.73	98.26	96.19	96.95	97.71	98.12	97.33	1.02	1.05	3.82	pass	97.33	pass	
11	11-500-A4-TH-100	Metformin GPD	not listed	Thailand	101.99	98.75	103.52	102.64	101.19	103.17	102.85	100.20	101.65	100.71	101.89	1.49	1.47	3.58	pass	101.89	pass	
12	12-500-B4-TH-100	Siamformet	Siam Pharmaceutical Co.,Ltd	Thailand	97.15	97.21	95.28	94.15	97.34	94.96	96.61	95.50	96.28	97.53	96.20	1.16	1.21	2.77	pass	96.20	pass	
13	13-500-B2-SG-112	Metformin	Relochem Limited	England	93.65	94.99	94.57	102.01	95.26	95.90	94.08	91.71	97.99	97.57	95.75	2.84	2.96	9.56	pass	95.75	pass	
14	14-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	England	97.39	92.23	94.99	94.68	95.86	98.38	98.82	94.22	94.09	95.15	95.58	2.06	2.16	7.87	pass	95.58	pass	
15	15-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	India	95.36	92.45	93.14	93.53	92.29	93.45	92.97	94.92	92.94	94.08	93.51	1.00	1.07	7.40	pass	93.51	pass	
16	16-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	India	102.23	104.24	104.14	101.65	106.74	103.67	104.79	104.00	103.78	103.24	103.85	1.39	1.34	5.86	pass	103.85	pass	
17	17-500-A1-SH-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	India	93.10	95.51	107.30	100.61	99.24	102.31	98.83	97.78	99.08	99.73	99.45	3.71	3.73	8.89	pass	99.45	pass	
18	18-500-A5-TW-200	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	95.32	98.34	95.94	97.61	98.65	98.21	98.05	96.09	96.25	95.53	97.10	1.18	1.22	4.23	pass	97.10	pass	
19	19-500-A11-IN-200	Okamet-500	CIPLA LTD	India	99.24	95.12	94.66	97.30	95.41	99.10	95.44	93.91	95.58	98.38	95.43	1.91	1.96	5.65	pass	95.43	pass	
20	20-500-B3-SG-100	GLYCOMET	USV Private Limited	India	99.15	99.92	99.16	98.53	100.99	99.72	99.56	99.79	99.84	98.61	99.53	0.72	0.72	1.72	pass	99.53	pass	
21	21-500-C2-HK-1000	METCHEK	not listed	not listed	94.89	74.37	95.46	82.20	95.32	96.36	74.15	85.08	91.83	93.37	88.38	8.71	9.65	31.01	fail	88.38	fail	
22	22-500-A1-HK-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	India	99.12	100.66	105.01	101.79	101.93	105.54	102.32	97.81	103.40	97.93	101.65	2.86	2.82	7.02	pass	101.65	pass	
23	23-500-A12-MY-280	Glucophage	Merck Sante S.A.S	not listed	96.81	93.01	95.15	96.08	97.83	97.95	96.58	97.02	95.78	97.05	96.33	1.45	1.51	5.65	pass	96.33	pass	
24	24-500-A10-MY-250	Metformin HCl BP 500	MEDICHEMIE LTD.	not listed	98.48	99.52	99.28	99.24	98.17	97.16	98.23	97.99	98.20	98.79	98.50	0.72	0.73	1.72	pass	98.50	pass	
25	25-500-A3-TH-80	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	98.68	95.92	95.69	91.69	92.74	100.55	90.25	96.89	97.45	101.65	96.25	3.75	3.90	11.26	pass	96.25	pass	
26	26-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	not listed	94.30	96.66	97.14	95.31	95.07	98.44	98.90	96.14	96.65	95.92	96.45	1.44	1.50	5.51	pass	96.45	pass	
27	27-500-B2-SG-56	Metformin	Relochem Limited	England	96.53	88.18	90.77	96.70	96.26	97.53	101.64	96.40	94.95	101.38	96.24	4.21	4.37	12.36	pass	96.24	pass	
28	28-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	India	95.33	94.45	95.63	95.91	97.20	92.47	93.65	96.81	98.14	97.89	95.67	1.84	1.92	7.06	pass	95.67	pass	
29	29-500-A1-HK-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	India	110.82	107.55	105.34	107.37	103.26	110.57	106.68	105.84	103.32	110.09	107.04	2.75	2.57	12.14	pass	107.04	fail	
30	30-500-A6-TH-100	Metformin	Medic Pharma	not listed	97.44	100.20	100.14	100.59	96.78	98.28	101.61	100.60	96.67	96.73	99.10	1.75	1.77	4.21	pass	99.10	pass	
31	31-500-A3-TH-100	Glucophage	not listed	not listed	98.67	98.56	99.27	94.71	100.22	100.90	98.87	99.07	98.07	101.78	99.01	1.90	1.92	4.56	pass	99.01	pass	
32	32-500-A7-SG-50	メトホルミン塩酸塩錠500mg	東和薬品株式会社	Japan	98.23	97.39	98.82	98.41	98.87	98.05	97.14	97.05	95.41	99.01	97.84	1.11	1.14	3.34	pass	97.84	pass	
33	33-500-C3-US-100	Metformin Hydrochloride Tablets USP	Heritage Pharmaceuticals Inc	India	94.50	95.38	94.98	94.48	95.95	94.78	96.90	98.54	97.08	97.58	96.12	1.42	1.47	5.78	pass	96.12	pass	
<b>MTF-Extended-Release</b>																						
34	34-SR-500-C4-US-100	Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets, U	Apotex Inc.	Canada	98.35	100.71	90.66	101.96	90.04	101.86	98.14	96.97	96.37	90.08	96.51	4.71	4.68	13.29	pass	96.51	pass	
35	35-SR-500-A8-IN-80	GLYCPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	India	105.02	103.42	122.22	100.42	107.18	112.65	104.82	103.97	104.38	102.25	106.83	8.37	5.98	20.43	fail	106.83	pass	
36	36-SR-1000-A9-IN-80	Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets, U	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	India	111.03	118.19	102.71	140.50	150.65	106.78	109.30	115.03	98.55	114.19	116.71	16.52	14.15	54.65	fail	116.71	fail	
37	37-SR-500-B6-MY-80	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	110.20	109.84	113.78	103.02	113.31	107.43	109.99	106.74	110.47	106.12	109.07	3.01	2.76	14.79	pass	109.07	pass	
38	38-SR-750-C5-US-100	Metformin Hydrochloride Extended-Release Table, U	WATSON PHARMA PRIVATE LIMITED	India	100.40	85.01	90.55	102.64	121.19	101.83	102.59	104.99	115.46	98.10	102.26	10.52	10.29	26.00	fail	102.26	pass	
39	39-SR-500-C6-US-100	Metformin Hydrochloride Extended-Release Table, U	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	India	108.28	104.18	103.72	105.91	99.37	104.86	101.38	108.31	104.79	102.58	104.34	2.81	2.70	9.59	pass	104.34	pass	
40	40-SR-500-B4-SG-100	Metformin	Dr. REDDY'S LABORATORIES LTD.	India	103.47	102.94	83.51	102.26	100.55	99.67	75.39	93.32	83.98	81.06	92.62	10.64	11.49	31.42	fail	92.62	pass	

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail

Table 2-2. 含量均一性試験の 2nd stage の結果

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

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail

Table 3-1. 溶出試験の 1st stage の結果 Tolerance: Q=70% (USP); 500mg ER/SR: 1hr=20-40%, 3hr=45-65%, 10hr=NLT85%; 750/1000mg ER/SR: 1hr=20-40%, 2hr=35-55%, 6hr=65-85%, 10hr=NLT85%

No.	Sample Code	Name of product	Name of Manufacturer	Manufacturing Country	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quant/ Tablet 3	% of Quant/ Tablet 4	% of Quant/ Tablet 5	% of Quant/ Tablet 6	Mean % Quant/	% of Quant/	% of Quant/ %CV	Unit
4	4-300-A3-TH-100	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	102.51	99.81	102.88	99.89	102.40	104.71	102.03	1.89	1.85	pass
5	5-300-B2-SG-98	Metformin	Dktas Pharmaceuticals Ltd	England	95.18	95.53	97.83	91.17	102.27	96.63	96.44	3.64	3.77	pass
6	6-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd	not listed	94.35	95.97	96.83	98.51	96.47	97.25	96.56	1.38	1.43	pass
7	7-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd	England	95.78	96.98	94.31	97.20	96.99	95.39	96.11	1.15	1.19	pass
8	8-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd	not listed	97.57	93.31	94.70	99.23	93.12	95.31	95.54	2.42	2.54	pass
9	9-300-C1-US-100	Metformin	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	India	106.47	105.98	100.75	104.87	103.30	103.64	104.17	2.09	2.00	pass
10	10-300-B2-SG-98	Metformin	Rolochem Limited	England	94.53	93.96	94.93	99.63	91.45	95.76	95.04	2.68	2.82	pass
11	11-300-A4-TH-100	Metformin-GPO	not listed	Thailand	101.68	101.14	101.55	105.24	99.37	102.92	102.15	2.10	2.05	pass
12	12-300-B4-TH-100	Siamformet	Siam Pharmaceutical Co.,Ltd	not listed	103.15	103.22	94.74	96.30	100.98	101.74	100.02	3.62	3.62	pass
13	13-300-B2-SG-112	Metformin	Rolochem Limited	England	97.68	99.72	97.68	100.85	101.33	101.83	99.85	1.82	1.82	pass
14	14-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd	England	99.55	91.69	95.32	95.33	96.62	93.87	95.39	2.64	2.77	pass
15	15-300-B3-SG-100	ZOMET	Dktas Pharmaceuticals Ltd	India	99.33	98.27	96.24	96.20	99.78	100.62	98.41	1.85	1.88	pass
16	16-300-B1-SG-100	ZOMET	Dktas Pharmaceuticals Ltd	India	97.34	104.88	98.13	99.02	100.93	96.54	99.47	3.05	3.07	pass
17	17-300-A1-SH-80	GLYCIPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	104.19	101.48	102.54	96.40	97.66	100.90	100.36	3.25	3.24	pass
18	18-300-A5-TW-200	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	98.02	99.00	98.45	103.95	123.99	116.98	106.73	11.09	10.39	pass
19	19-300-A11-BU-200	Oramet-500	CPLA LTD	India	99.24	96.10	97.07	100.96	100.66	97.86	98.65	1.97	1.99	pass
20	20-300-B3-SG-100	GLYCOMET	USV Private Limited	India	101.16	99.41	99.80	100.17	100.02	99.47	99.84	0.89	0.89	pass
21	21-300-C2-HK-1000	METCHEK	not listed	not listed	100.40	104.40	101.44	100.15	103.89	103.12	102.23	1.82	1.78	pass
22	22-300-A1-HK-80	GLYCIPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	101.96	102.91	102.68	102.65	104.93	107.80	103.82	1.19	2.11	pass
23	23-300-A12-MY-280	Glucophage	Merck Sante S.A.S	not listed	102.59	105.31	112.96	98.52	107.12	106.54	105.49	4.80	4.55	pass
24	24-300-A10-MY-250	Metformin HQ BP 500	MEDOCHEM LTD.	not listed	99.08	97.40	not listed	98.53	99.10	97.42	98.14	0.86	0.87	pass
25	25-300-A3-TH-80	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	102.97	104.39	101.62	102.01	99.39	101.40	101.96	1.67	1.64	pass
26	26-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd	not listed	98.31	99.25	not listed	93.51	105.59	101.65	99.57	3.98	4.00	pass
27	27-300-B2-SG-98	Metformin	Rolochem Limited	England	104.29	100.84	96.59	95.94	98.05	101.26	99.49	3.20	3.21	pass
28	28-300-B1-SG-100	ZOMET	Dktas Pharmaceuticals Ltd	India	95.83	99.45	104.58	96.30	97.32	100.75	99.04	3.30	3.33	pass
29	29-300-A1-HK-80	GLYCIPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	102.94	102.78	100.65	100.25	100.97	101.81	101.57	1.12	1.11	pass
30	30-300-A8-TH-100	Metformin	Medco Pharma	not listed	106.86	103.47	105.86	103.50	103.16	105.25	104.68	1.52	1.46	pass
31	31-300-A3-TH-100	Glucophage	not listed	not listed	101.95	103.47	103.75	103.79	105.24	102.43	103.44	1.16	1.12	pass
32	32-300-A7-SG-90	メトホルミン塩酸塩錠500mg 東和薬品株式会社		Japan	110.31	100.55	95.14	99.96	99.78	99.54	100.88	5.02	4.97	pass
33	33-300-C3-US-100	Metformin Hydrochloride	Theritage Pharmaceuticals Inc	India	97.03	99.34	100.18	101.53	101.03	100.67	99.96	1.62	1.62	pass
<b>MTF-Extended-Release</b>														
34	34-SR-300-C4-US-100(1hr)				31.22	31.61	31.18	32.63	32.45	43.28	33.73	4.72	13.99	pass
34	34-SR-300-C4-US-100(3hr)	ochloride Extended-Release	Apotax Inc.	Canada	57.42	60.37	58.50	59.95	61.64	61.93	59.97	1.76	2.93	pass
34	34-SR-300-C4-US-100(10hr)				90.87	94.78	93.40	101.19	99.67	93.63	95.59	3.99	4.17	pass
35	35-SR-300-A8-BU-80(1hr)				32.59	32.51	32.82	32.69	32.47	33.43	32.75	0.36	1.09	pass
35	35-SR-300-A8-BU-80(3hr)	GLYCIPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	60.16	60.24	60.93	59.67	59.75	63.78	60.75	1.55	2.55	pass
35	35-SR-300-A8-BU-80(10hr)				93.83	100.63	106.28	94.53	101.09	102.41	99.79	4.79	4.80	pass
36	36-SR-1000-A9-BU-80(1hr)				33.10	34.32	32.93	34.27	35.22	32.99	33.80	0.94	2.78	pass
36	36-SR-1000-A9-BU-80(3hr)				47.56	51.25	50.49	46.83	50.48	48.90	49.25	1.78	3.62	pass
36	36-SR-1000-A9-BU-80(10hr)	ochloride Extended-Release	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	88.47	100.00	109.79	88.44	86.96	87.25	93.48	9.39	10.04	fail
36	36-SR-1000-A9-BU-80(10hr)				97.28	94.86	101.32	103.11	94.69	94.67	97.65	3.71	3.80	pass
37	37-SR-300-B8-MY-80(1hr)				29.37	27.85	29.13	28.17	27.97	31.90	29.06	1.52	5.24	pass
37	37-SR-300-B8-MY-80(3hr)	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	55.65	58.23	76.06	54.05	52.92	45.06	57.00	10.34	18.14	pass
37	37-SR-300-B8-MY-80(10hr)				96.98	90.67	96.66	101.01	91.24	82.39	93.16	6.55	7.03	pass
38	38-SR-750-C3-US-100(1hr)				30.12	30.07	29.42	31.32	29.20	32.86	30.50	1.37	4.49	pass
38	38-SR-750-C3-US-100(3hr)				44.62	44.01	44.20	56.76	42.06	45.47	46.19	5.30	11.48	pass
38	38-SR-750-C3-US-100(10hr)	ochloride Extended-Release	WATSON PHARMA PRIVATE LIMITED	India	81.37	91.74	81.43	81.58	82.71	81.51	83.39	4.12	4.94	pass
38	38-SR-750-C3-US-100(10hr)				95.28	97.21	93.62	91.02	96.56	94.24	94.65	2.23	2.36	pass
39	39-SR-300-C8-US-100(1hr)				30.67	36.78	43.28	36.35	37.40	30.59	35.84	4.76	13.27	pass
39	39-SR-300-C8-US-100(3hr)				56.04	69.96	67.19	66.60	66.84	56.84	63.91	5.92	9.26	pass
39	39-SR-300-C8-US-100(10hr)	ochloride Extended-Release	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	India	96.72	100.71	99.29	97.48	102.33	94.78	98.55	2.77	2.81	pass
40	40-SR-300-B4-SG-100(1hr)				38.55	38.38	38.58	37.08	37.49	33.51	37.26	1.94	5.21	pass
40	40-SR-300-B4-SG-100(3hr)	Metzmail	Dr.REDDY'S LABORATORIES LTD.	India	68.62	67.82	67.98	66.70	65.83	66.09	66.09	3.34	5.06	fail
40	40-SR-300-B4-SG-100(10hr)				100.79	98.24	99.88	100.40	95.16	97.35	98.64	2.15	2.18	pass

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail

Table 3-2. 溶出試験の 2nd stage の結果

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

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail



Fig1. テラヘルツ波分光分析結果

Fig.1-1 メトグルコ<sup>®</sup> 500mg の 10 回測定 of 吸光係数の差

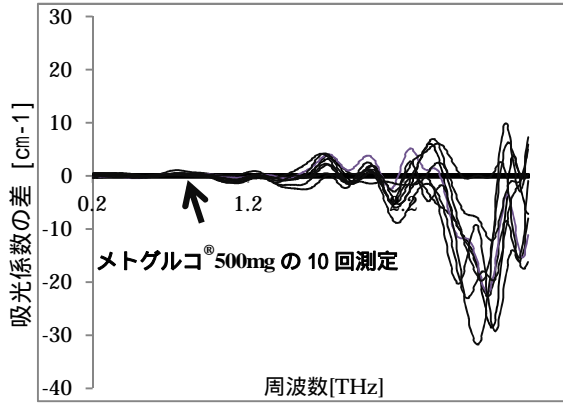


Fig.1-2 (個人輸入メトホルミン各サンプルの吸光係数) - (メトグルコ<sup>®</sup>500mg の吸光係数)

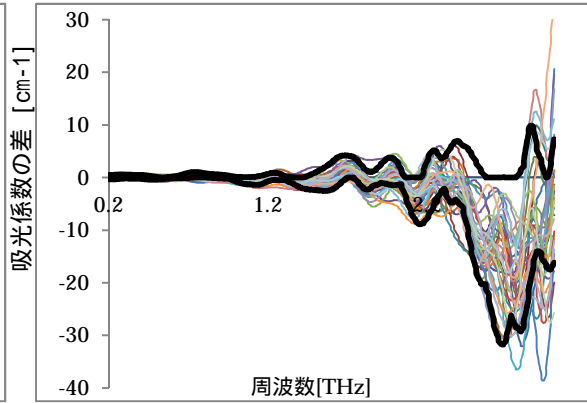


Fig.2-1 メトグルコ<sup>®</sup> 500mg の 10 回測定 of 誘電率の差

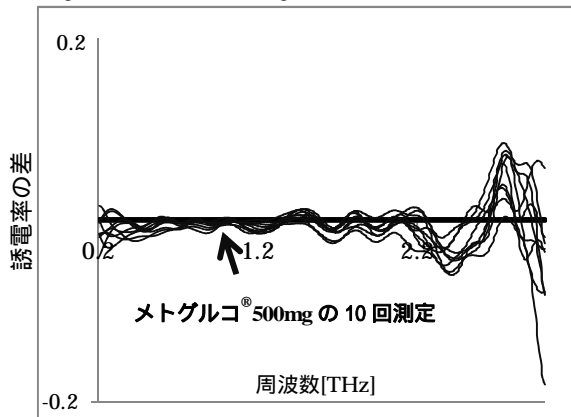


Fig 2-2 (各サンプルの誘電率) - (メトグルコ<sup>®</sup>500mg の誘電率)

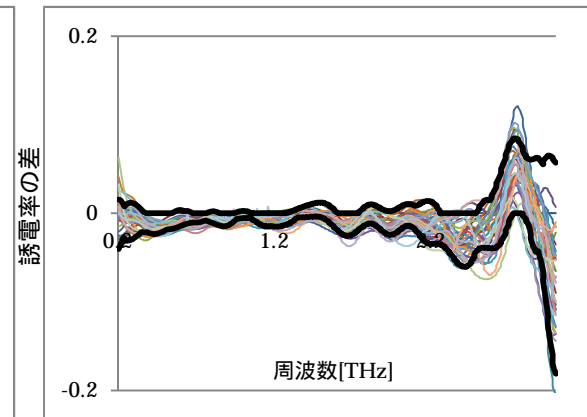


Fig 3-1 メトグルコ<sup>®</sup> 500mg の 10 回測定 of 誘電損失の差

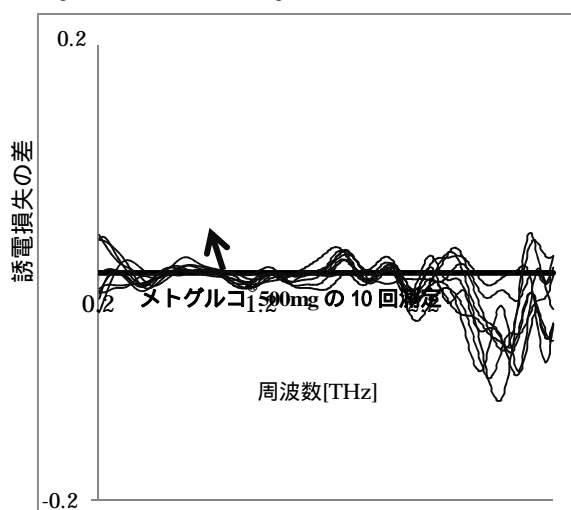


Fig 3-2 (各サンプルの誘電損失) - (メトグルコ<sup>®</sup>500mg の誘電損失)

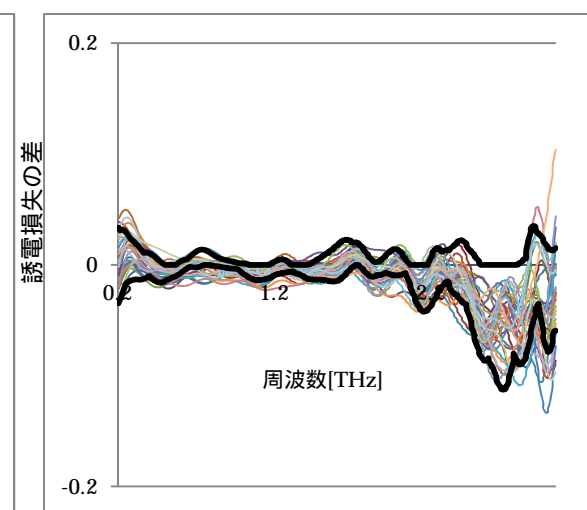
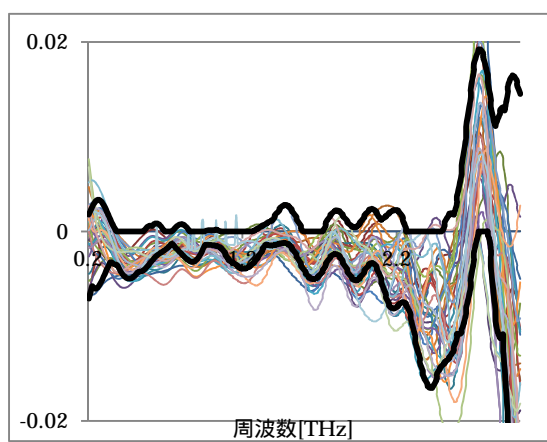
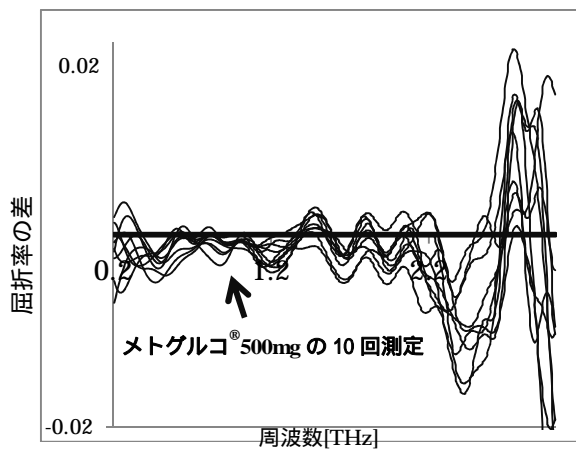


Fig 4-1 メトグルコ<sup>®</sup> 500mg の 10 回測定 の 屈折率 の 差 Fig 4-2 (各サンプルの屈折率) - (メトグルコ<sup>®</sup>500mg の屈折率)



## 個人輸入アモキシシリン/クラバン酸配合剤の保健衛生調査

分担研究者 吉田直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)  
研究協力者 松下 良 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)  
高島苑子 (金沢大学医薬保健学域薬学類)  
Mohammad Sofiqur Rahman (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)  
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/クラバン酸 (AMPC/CVA) 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、ラマン散乱分析による偽造医薬品鑑別の可能性を明らかにすることを目的とした。

【方法】インターネットを介した個人輸入により、AMPC/CVA 配合錠を入手し、注文サイトと入手製品の外観を観察するとともに、製品の真正性調査と日本薬局方に準じた品質試験を行った。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】医薬品個人輸入代行業者 14 サイトから、分割発送やロット番号違いにより、計 31 サンプルの AMPC/CVA 配合剤を入手した。注文時に、処方箋を要求するサイトはなかった。サイト観察の結果、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。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可能性が示唆された。真正性調査の回答がほとんど得られず、偽造医薬品の存在については確認できていないが、一部のサンプルは、日本薬局方に準じた品質試験に不適合となり、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。携帯型ラマン散乱分析装置による製品識別を試みた結果、主成分分析により、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。偽造医薬品を鑑別するためには、対象サンプル数を増やし、さらに解析を行う必要がある。

【結論】本研究において、個人輸入された AMPC/CVA 配合剤において、偽造医薬品は見つからなかったが、品質に問題のある製品の国内流入が認められた。また、情報提供が不十分である場合も多く、不適正使用を回避するためにも、安易な医薬品の個人輸入は避けるべきである。AMPC/CVA 配合剤の偽造医薬品鑑別において、ラマン散乱分光分析の有用性を明らかにするためには、対象の拡大、解析法の検討など、さらなる検討が必要である。

## A. 研究目的

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

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

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<sup>3,4)</sup>。

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

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

## B. 方法

### B-1. 試買対象サイトの選択方法

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

### B-2. 試買対象製品および購入数

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

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

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

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

### B-3. 個人輸入代行サイトの観察

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

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

また、医薬品医療機器等法(薬機法)関連の記載事項を観察し、記録した。

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

#### B-4. サンプルコードの定義

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

サンプルコード： - - - - -

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

#### B-5. 入手製品の外観観察

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

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

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

#### B-6. 真正性調査

入手した製品が正規の製造会社によって

製造されたものであるかを確認するために、入手した製品の製造販売元に対してメールまたは問い合わせフォームによりコンタクトをとり、質問票への回答を依頼した。

#### B-7. 合法性調査

製造販売業および入手製品の許可等の状況を確認するために、製造会社の所在国(インド、スロベニア、タイ)の薬事規制当局に対してメールで質問票を送付し、回答を依頼した。

#### B-8. 発送業者の実態調査

発送業者および入手製品の許可の状況を確認するために、製品の発送業者の所在国(アメリカ合衆国、インド、シンガポール、タイ)の薬事規制当局に対してメールで質問票を送付し、回答を依頼した。

#### B-9. 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-10. 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-10-1. 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 (DMScRS) を購入し使用した。リン酸 2 水素ナトリウム 2 水和物 FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan ) と HPLC 用メタノール ( FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan ) を購入し、使用した。

#### B-10-2. 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  $\mu$ L 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-10-3. 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。含量均一性試験の実験の手順は Annex 9. に示す。

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 (1<sup>st</sup> 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-10-4. 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 (1<sup>st</sup> 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. 製品の購入

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

#### C-2. 個人輸入代行サイトの記載事項

購入したサイトの概要を表 1 に示した。

製品を購入した全 14 サイトのうち、住所

不特定サイトはなかった。サイト責任者名の記載がないサイトは 8 サイト (57.1%) あった。

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

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

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

掲載されていた。

### C-3. 入手サンプルの概要

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

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

### C-4. 配送

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

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

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

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

### C-5. 購入価格

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

また、規格 500 mg/125 mg の各製品について、購入価格(送料、銀行振込手数料は含まない)をもとに 1 錠あたりの価格を算出した。最高価格は 490.0 円/錠、最低価格は 120.0 円/錠であり、中央値は 172.7 円/錠であった。購入価格のヒストグラムを図 1 に示す。100-150 円/錠の製品が最も多く、価格帯は 100-250 円/錠と 400-500 円/錠の大きく二つに分かれた。400-500 円/錠の製品は、アメリカ合衆国から発送された 2 製品とタイから発送された 2 製品であった。

### C-6. 入手サンプルの外観観察

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



2F) だった。

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

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

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

10 サンプルはサイトに掲載されていた写真とは異なる製品であった (サンプル 9-ZV-SI-625-IN、10-AP-LE-625-US-L2D1、10-AP-LE-625-US-L2D2、10-AP-LE-625-US-L1、10-AP-MI-625-US-D1、10-AP-MI-625-US-D2、10-AP-MI-625-US-D3、11-OV-ME-625-IN、13-AK-RX-625-TH、14-CV-MA-625-IN)。このうち 2 サンプルではサイトの商品ページ内に「写真はイメージです」、「写真とは異なるパッケージの商品が届く場合があります」との記載があり、1 サンプルでは商品ページとは別の「ご利用方法」のページ内に「商品画像はイメージです」との記載があった。

#### C-7. 真正性調査

4 社から返信があった。ALKEM HEALTH SCIENCE からは“we are manufacturing this product for Indian market only”との返信があり、インド市場のみで流通するべき製品であることがわかった。製品の真正性への回答は得られておらず、真正性は不明である。Lek Pharmaceuticals d.d.、Medreich Limited、グラクソ・スミスクライン株式会社からは質問票への回答を得、すべて真正品であることが確認された。したがって、現時点での真正性調査の結果からは偽造品は見つかっていない。

#### C-8. 合法性調査

いずれの国からも返答を得られていない。

#### C-9. 発送業者の実態調査

アメリカ合衆国から以下の返信を得た。“We do not have the resources to assist with research projects however you may find the resources below helpful:

- Imports and Exports webpage
- Educational Resources: Counterfeit Medicine”

しかし、提示されたウェブサイト上に該当発送業者や製品の合法性に関する情報はなかった。質問票への回答は得られなかった。

#### C-10. AMPC/CVA 配合剤の品質試験

各試験の結果を表 6-1、6-2 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と、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-10-1. 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-10-2. 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 7-1 に示した。含量均一性試験における 1<sup>st</sup> stage において問題のあったサンプルは 2<sup>nd</sup> stage を行い、その結果を表 7-2 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 1<sup>st</sup> stage において不適合となり、2<sup>nd</sup> stage において 7 サンプルが不適合となった。1<sup>st</sup> 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 2<sup>nd</sup> stage を行うことはできなかった。

### C-10-3. 溶出試験

溶出試験における 1<sup>st</sup> 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 1<sup>st</sup> stage において適合となった。

### C-11. ラマン分光分析

得られたスペクトルを図 4 に示す。AMPC のスペクトルには 840 cm<sup>-1</sup>、1240 cm<sup>-1</sup>、1660 cm<sup>-1</sup> 付近に鋭いピークが見られる<sup>5)</sup>。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 5)。インドと日本で製造されたオ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. 個人輸入代行サイト・代行業者

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

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

### D-2. 入手製品と流通

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

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

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

日本市場向け医薬品を逆輸入して販売しているサイト（サイト6）での販売価格は、薬価に比べて高額であり、医療機関を受診した方が医薬品を安く入手できる場合があることが示された（表5）。また、400-500円/錠と非常に高価であった2製品の品質試験において、アメリカ合衆国から発送されたものは適合であったが、タイから発送されたものは不適合となった。このことから、価格からは品質の良し悪しを判断することができないと考えられる（図1）。

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

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

4）。虚偽の税関申告表記をすることで、本来税関で受けるべき検査を受けずに通過してしまう可能性も考えられる。

### D-3. 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7-1のNo.5, 7, 10, 14, 15, 16, 27, 28, 31の9サンプルがクラ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7-1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だったインド製「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-3-2. 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<sup>2)</sup>。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<sup>7)</sup>。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。

#### D-4. 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-5. 医薬品個人輸入における保健衛生上の問題点

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。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-6. 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、本研究成果から、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

本研究でインターネットを介した個人輸入により入手された AMPC/CVA 配合剤において、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 年度厚生労働科研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「インターネットを通じて国際流通する医薬品の保健衛生と規制に関する調査研究」

- 2) Khan MH, Hatanaka K, Sovannarith T, Nivanna N, Casas LC, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K. Effects of packaging and storage conditions on the quality of amoxicillin-clavulanic acid - an analysis of Cambodian samples. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2013, 14:33
- 3) 医薬品インタビューフォーム「オーグメンチン配合錠 125SS / オーグメンチン配合錠 250RS」
- 4) 医薬品インタビューフォーム「クラバモックス小児用配合ドライシロップ」
- 5) 日本通運株式会社「宅配サービスをご利用のお客様へ（お知らせ）」  
<https://www.nittsu.co.jp/info/20100701.html>
- 6) 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.
- 7) WHO: Essential medicines and health products. Medical Product Alert N° 11/2019. [https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug\\_alert-11-2019/en/](https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug_alert-11-2019/en/)

表 1. 購入サイトの概要

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

表 2. 個人輸入代行サイト記載事項（特定商取引法）

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

n=14 サイト

表 3. 個人輸入代行サイトの記載事項（薬機法関連）

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

n=14 サイト

表 4. 入手サンプル概要

サイト 番号	サンプルコード	製品名	規格 (AMPC /CVA (mg))	包装	製造国	販売国	発送国	添付文書	製造年月日	使用期限	税関申告表記
1	1-AN-ME-625-SG	AUGMENTIN	500/125	D <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	インド	不明	インド	なし	09/17	02/19	H.L.M

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



表 4. 入手サンプル概要 ( 続き )

サイト 番号	サンプルコード	製品名	規格 ( AMPC /CVA ( mg ))	包装	製造国	販売国	発送国	添付文書	製造年月日	使用期限	税関申告表記
10	10-AP-LE-625-US-L2D1	ACPTU <sup>2</sup>	500/125	F <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	500/125	F <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	500/125	F <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	500/125	F <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	500/125	F <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	500/125	F <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	インド	インド	インド	なし	FEB. 18	JAN. 20	H.L.M

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

2 ACPTU : Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets, USP

表 5. 日本の薬価とサイト 6 での購入価格の比較

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

表 6-1. 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 6-2. 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 7-1. 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 7-2. 含量均一性試験の 2nd stage の結果

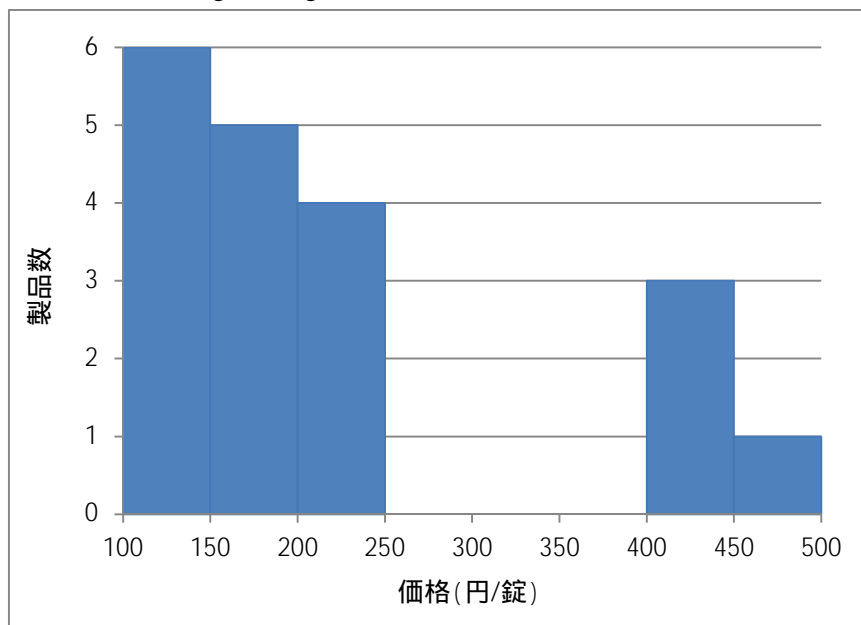
ID	Sample Code	Generic	% of Quantity Capsule 1	% of Quantity Capsule 2	% of Quantity Capsule 3	% of Quantity Capsule 4	% of Quantity Capsule 5	% of Quantity Capsule 6	% of Quantity Capsule 7	% of Quantity Capsule 8	% of Quantity Capsule 9	% of Quantity Capsule 10	% of Quantity Capsule 11	% of Quantity 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																					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	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	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	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	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	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	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	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	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																					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																					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	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	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	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	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																					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																					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	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	Fail

表 8. 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. 規格 500 mg/125 mg の製品の購入価格



n=19 製品

図 2. サンプルの包装形態

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



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



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



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



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



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

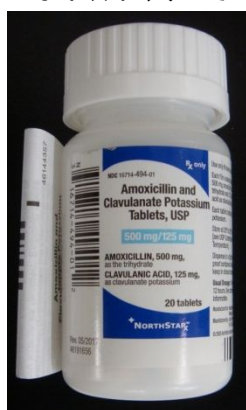


図 3. シートの破れ ( サンプル 11-CM-AL-625-IN )



図 4. 各サンプルのラマンスペクトル

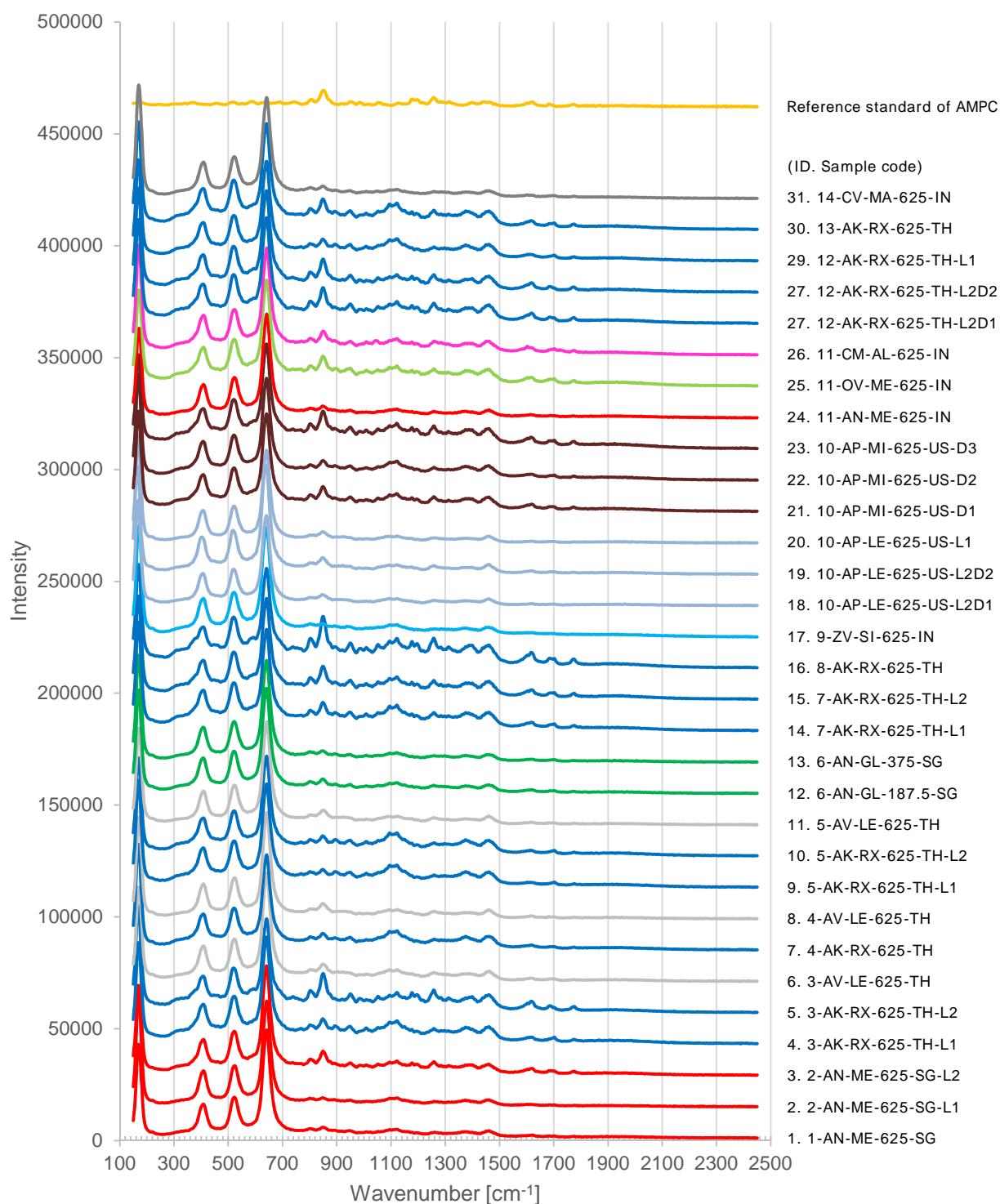
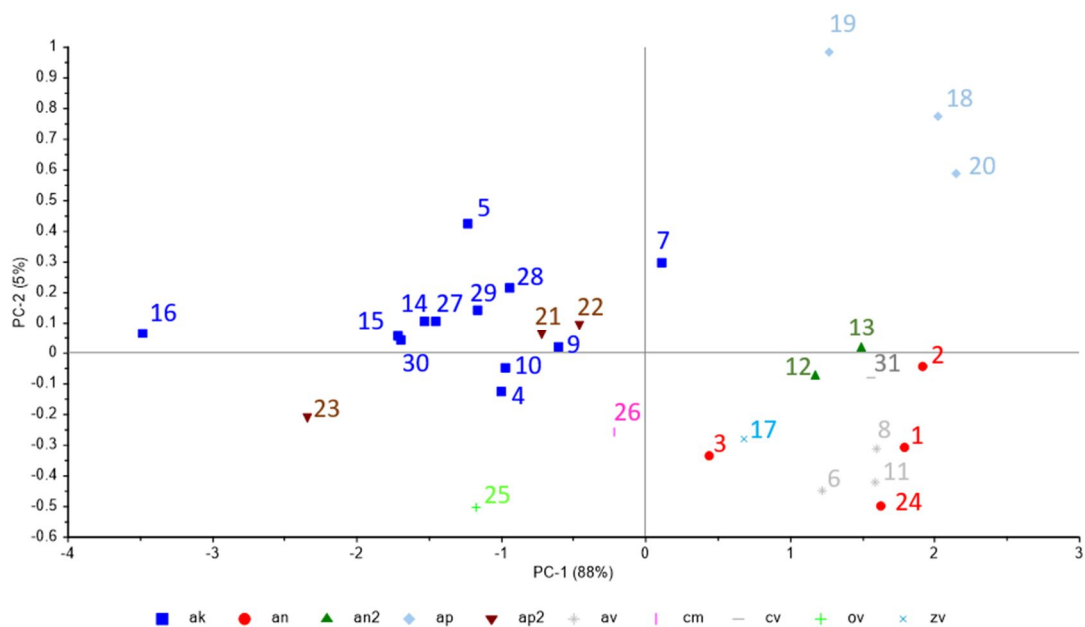


図 5. 主成分分析のスコアプロット



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**

## 1. 論文 (査読あり)

- 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 Yoshida, Kazuko Kimura, Ryo Matsushita, Hirohito Tsuboi, Falsified vardenafil tablets available online, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 177 (2020) 112872, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112872>
- 4) Mohammad Sofiqur Rahman, Naoko Yoshida, Hirohito Tsuboi, Naoki Tomizu, Jamie Endo, Onishi Miyu, Yoshio Akimoto and Kazuko Kimura, The health consequences of falsified medicines- A study of the published literature, *Tropical Medicine and International Health*, 2018 Dec;23(12):1294-1303, doi:10.1111/tmi.13161
- 5) Mohammad Sofiqur Rahman, Naoko Yoshida, Sakura Sugiura, Hirohito Tsuboi, Tep Keila, Heng Bun Kiet, Theingi Zin, Tsuyoshi Tanimoto and Kazuko Kimura, Quality of omeprazole purchased via the Internet and personally imported into Japan: comparison with products sampled in other Asian countries, *Tropical Medicine and International Health*, 23(3) 263-269, March 2018, doi:10.1111/tmi.13028

## 2. 総説 その他

- 1) 奥村順子, 井上理咲子, 木村和子, 富永俊義, 明石秀親, UHC実現に向けた医薬品に関する諸問題, *Journal of International Health*, Vol.34 No.1, 35-43, March 20.2019
- 2) 木村和子, 医薬品流通の安全を目指して, 第13回日本安全学教育研究会, 2018年8月19日
- 3) 木村和子, 吉田直子, 偽造医薬品問題をめぐって, *日本病院薬剤師会雑誌*, 54(2), 145-150, 2018年
- 4) 木村和子, 薬学関係者への期待, 公益社団法人日本薬学会, 日本薬学会ウェブサイトコラム「活薬のひと」, 2018年2月2日-4月2日, <http://www.pharm.or.jp/highlight/index.shtml>
- 5) 吉田直子, 木村和子, 偽造医薬品問題をめぐって, *日本病院薬剤師会雑誌*, 54: 145-150, 2018

## 3. 国内講演

- 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
- 2) Hirohito Tsuboi, Assoc. Prof. Ph. D. Kanazawa Univ., Falsified home HIV test kits obtained over the Internet, GERMAN AND JAPANESE PERSPECTIVES ON GLOBAL SUBSTANDARD & FALSIFIED, 28 March 2019, Kanazawa Univ.



- 3) Mohammad Sofiqur Rahman, Ph. D. Kanazawa Univ. /Univ.Asia Pacific  
Quality of omeprazol in Southeast Asia and their subsequent comparison , GERMAN AND JAPANESE PERSPECTIVES ON GLOBAL SUBSTANDARD & FALSIFIED, 28 March 2019, Kanazawa Univ.
- 4) Naoko Yoshida, Assist. Prof. Ph. D. Kanazawa Univ. Development of the method for detecting falsified medicines Kazuko KIMURA, Perspectives of Substandard and Falsified Medicines in Asia, GERMAN AND JAPANESE PERSPECTIVES ON GLOBAL SUBSTANDARD & FALSIFIED, 28 March 2019, Kanazawa Univ.
- 5) Kazuko Kimura, Prof. Ph. D. Kanazawa Univ., Perspectives of Substandard and Falsified Medicines in Asia, GERMAN AND JAPANESE PERSPECTIVES ON GLOBAL SUBSTANDARD & FALSIFIED, 28 March 2019, Kanazawa Univ.
- 6) Mohammad Sofiqur Rahman, The Health Consequences of Falsified Medicines:A Study of the Published Literature, MEDICINE QUALITY & PUBLIC HEALTH, Oxford, 24-28 September 2018
- 7) Keiko Maekawa, Megumi Sakai, Nanako Fukuda, Chisato Takahashi, Chisana Uwatoko, Naoko Yoshida, Kazuko Kimura, Tsuyoshi Tanimoto, Quantification of Gentamicin by hydrophilic interaction chromatography with tandem mass spectrometry, MEDICINE QUALITY & PUBLIC HEALTH, Oxford, 24-28 September 2018
- 8) Shz Zhu, Naoko Yoshida, Tomoko Sanada, Hirohito Tsuboi, Ryo Matsushita, Kazuko Kimura, Falsified medicine discrimination of levitra tablets on the internet by non-destructive test analysis, 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2017, Seoul, Republic of Korea, 10-14 September 2017
- 9) Tomoko Sanada, Naoko Yoshida, Shz Zhu, Hirohito Tsuboi, Ryo Matsushita, Kazuko Kimura, Discrimination of personally imported falsified Cialis By handy raman scattering analysis and near infrared spectroscopic analysis, 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2017, Seoul, Republic of Korea, 10-14 September 2017

#### **4 . 国内招待講演, シンポジウム**

- 1) 木村和子 Combat Substandard and Falsified Medicines, JICA, 2019年7月12日, 東京
- 2) 木村和子 不良薬、偽造薬の撲滅に向けて、新時代の医薬品リスクマネジメント~新たなハザードに対して~日本薬学会第139年会(千葉) 一般シンポジウム 2019年3月23日ホテルニューオータニ幕張
- 3) 吉田直子 偽造医薬品の防止対策、日本薬学会第139年会(千葉) 一般シンポジウム 2019年3月21日ホテルニューオータニ幕張
- 4) 秋本義雄 医薬品安全神話の崩壊の影響と医薬品の適正流通基準(GDP)の必要性 第148回医薬品包装懇話会、2019年2月22日、公益社団法人日本包装技術協会 東京
- 5) 木村和子 GDPガイドライン国際動向と日本の実施状況調査結果 厚生労働行政推進調査事業成果報告会 「GMP、QMS 及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究」分担研究 「医薬品流通にかかるガイドラインの国際統合性に関する研究」(GDP研究班)平成31年1月18日 きゅりあん

- 6) 木村和子 偽造薬と GDP 茨城県医薬工業会 GMP 関連研修 平成 30 年 11 月 19 日茨城県市町村会館
- 7) 木村和子 医薬品が狙われている 北星会(森仁美)平成 30 年 11 月 17 日 日本橋三越本店
- 8) 秋本義雄 医薬品流通と偽造問題, 創包工学会 第 72 回講演会、2018 年 9 月 19 日フォーラムミカサ エコ(東京都)
- 9) 木村和子 医薬品流通の安全を目指して 日本安全学教育研究会 平成 30 年 8 月 17 日 金沢大学医学部記念館
- 10) 木村和子 偽造医薬品の現状、世界の偽造医薬品規制 石川県薬剤師会 平成 30 年 8 月 5 日 石川県地場産業センター
- 11) 木村和子 Global Medical Product Quality and Supply Chain Security JICWELS/JICA 2018 7 20 東京
- 12) 木村和子 流通医薬品を守る 日本医薬品卸勤務薬剤師会 愛知県支部 名古屋 アイリス愛知 平成 30 年 7 月 11 日
- 13) 木村和子、偽造医薬品問題解決への道、国立国際医療センター 国際協力局セミナー、平成 30 年 6 月 25 日、東京
- 14) 秋本義雄、石川県庁勤務薬剤師会第 66 回土曜セミナー、平成 30 年 3 月 24 日、石川県文教会館
- 15) 吉田直子、偽造医薬品の実態と対策について、医薬品包装セミナー、公益社団法人日本包装技術協会、平成 30 年 3 月 23 日、日本薬学会 長井記念ホール
- 16) 秋本義雄、医薬品安全神話の崩壊と GDP の必要性、製剤技術研究コンソーシアム 2017 年度第 4 回研究会、平成 30 年 3 月 16 日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス
- 17) 秋本義雄、医薬品安全神話の崩壊と医薬品の適正流通基準、GS1 ヘルスケアジャパン協議会合同部会、平成 30 年 2 月 15 日、流通システム開発センター
- 18) 木村和子、完全な医薬品の流通確保に向けて、金沢大薬関西同窓会、平成 30 年 2 月 10 日、阪神ホテル
- 19) 秋本義雄、偽造医薬品の現状と対策、平成 29 年度東京都薬事監視員研修会、平成 30 年 2 月 6 日、東京都健康安全センター
- 20) 木村和子、医薬品定温輸送に迫る国際 GDP ガイドラインの波、トッパンホームズ株式会社、平成 30 年 1 月 19 日
- 21) 秋本義雄、徳島県薬剤師連盟宿泊研修(徳島グランヴィリオホテル)で基調講演及び 教育講演、平成 30 年 1 月 6~7 日
- 22) 木村和子、Assure quality of essential medicines in the pharmaceutical market in Asia、シンポジウム「UHC 実現に向けた薬剤に関する諸問題」から【医薬品の品質と UHC】 第 32 回国際保健医療学会 平成 29 年 11 月 25 日(土) 東京大学
- 23) K. Kimura, Falsified medicines in Japan, 14th DIA Japan Annual Meeting 2017, Nov 12-14, 2017 Tokyo Big Sight
- 24) 木村和子、偽造薬フリーの社会を目指して、21 世紀の医療ビジョンフォーラム、平成 29 年 11 月 8 日(水) 東京(シードプランング)
- 25) 木村和子、グローバルな偽造医薬品問題と対策、日本薬剤師会学術大会 分科会 6、平成 29 年

10月8日(日)東京国際フォーラム

- 26) 木村和子、医薬品の GDP と偽造品流通防止、大阪医薬品協会講演会、平成 29 年 9 月 22 日(金) 大阪
- 27) 木村和子、偽造医薬品の現状と課題 ~薬剤師の役割~、東京都薬剤師会講演会、平成 29 年 8 月 27 日(日)東京国際フォーラム
- 28) 木村和子、グローバルな医薬品の品質と供給網保全パイロットプログラム APEC/UTHSC 参加報告、第 5 回医薬品セキュリティフォーラム、平成 29 年 8 月 25 日(金)大阪大学中之島センター
- 29) K. Kimura, Global Medical Product Quality and Supply Chain Security, JICA, 21 July 2017, Tokyo

## 5. 国内招待講演, シンポジウム

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





平成29 - 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」  
平成29 - 令和元年度 総合研究報告書

---

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

---