

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 (20KC2002)

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 和子

令和5（2023）年 3月

目 次

I. 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

II. 分担研究報告

1. 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—

Zhu Shu・Mohammad Sofiqur Rahman・木村和子

吉田直子 17

2. 模造医薬品による健康被害に関する調査

Zhu Shu・Mohammad Sofiqur Rahman・木村和子

吉田直子 27

3. 個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査

Mohammad Sofiqur Rahman・吉田直子・Zhu Shu

木村和子・松下良 54

4. インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の非表示含有成分の定量

高橋知里・前川京子 79

5. アナボリックステロイドの試買・調査・分析

—正規製剤の入手とラマン散乱分光分析—

木村和子・吉田直子・Zhu Shu・松下良・朱飛宇

Robin Schreiber 85

6. LC/MS法を用いたメタンジェノン定量法の構築と個人輸入製品の分析

前川京子・堀愛美・高橋知里

Mohammad Sofiqur Rahman 103

III. 研究成果の刊行・発表に関する一覧表 111

I . 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】

COVID-19 のワクチンや治療薬の開発と普及に世界が総力を挙げている裏で、それらの偽造品が横行している。日本でコロナ関連薬の偽造品は検知されていないものの、様々な偽造医薬品は個人輸入を通じて侵入している。また、平成 29 年には国内で「ハーボニー配合錠」の偽造品が卸・薬局を經由し患者に渡った。わが国も決して偽造薬問題を免れていない。そこで国際的な偽造薬犯罪対策、偽造薬による健康被害、個人輸入医薬品の保健衛生実態を明らかにするとともに、偽造薬の監視を高める技術的開発を図る。以て、国民に偽造薬の危険性を啓発・周知し、対策強化に資する調査研究を行う。

【方法】

以下の 6 つのテーマについて調査研究を行った。

- (1) 国際的な偽造医薬品対策の進展：ウェブから文献と情報を収集し整理した。
- (2) 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 2022 年 3 月から 2023 年 3 月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。
- (3) 個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査：ネット上を流通するコロナ薬からイベルメクチン錠を個人輸入代行サイトを介して購入し、真正性と品質を調査した。
- (4) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の非表示含有成分の定量：LC/MS を用いて、2-amino-5-methyl benzoic acid と Cetilistat impurity B について選択反応モニタリング法による定量系により、1 カプセル当たりの含有量を算出した。
- (5) アナボリックステロイドの試買・調査・分析-正規製剤の入手とラマン散乱分光分析-：42 か国の公私機関にメタンジエノン製剤の承認状況を問合せた。入手した正規製剤と試買サンプルのラマン散乱分光分析を浜松ホトニクス製の超小型ラマン分光器 C13560 にて行った。
- (6) LC/MS 法を用いたメタンジエノン定量法の構築と個人輸入製品の分析：個人輸入サンプル、ポジティブコントロール並びにメタンジエノン標準製剤について、LC/MS 法によりメタンジエノン定量し、また、類縁物質混入の有無を確認するため MET 以外の AAS の分析を行った。

【結果及び考察】

(1) **国際的な偽造医薬品対策の進展**：米国医薬品供給網防衛法の施行準備、国際刑事警察機構や欧州不正防止局の偽造薬取締、世界保健機関の加盟国メカニズム、並びに欧州評議会の医療製品犯罪条約の普及活動に注目した。

(2) **模造医薬品による健康被害に関する調査**：英語論文 450 件中、1 件の模造医薬品による健康被害を検出した。豪で模造ベンゾジアエピン含有製剤による健康被害が発生した。

(3) **個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査**：イベルメクチン 3mg 錠を個人輸入代行 9 サイトから、13 サンプル入手。6 サイトは該当製品を COVID -19 治療薬と記載し、5 サイトでは口コミ、カスタマーレビューで触れていた。処方箋要求は皆無。8 サンプルが真正品と確認された。他の 3 サンプルが含量、含量均一性または溶出性不適合。蘭仏製は薬価に比べて高額、インド製は安価だった。

(4) **インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の非表示含有成分の定量**：1 カプセル中の 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B 含有量を定量したところ、2-amino-5-methyl benzoic acid は平均 1.3 mg (0.9%)、Cetilistat Impurity B は、平均 18.8 mg (13%) であった。

(5) **アナボリックステロイドの試買・調査・分析-標準製剤の入手とラマン散乱分光分析-**：すべてのサンプルで真正性は明らかにならなかった。モルドバで承認された DANABOL10mg 錠を入手した。ラマン散乱分析によりコーティングされていない製剤のメタンジェノン定性分析が可能であった。主成分分析により異なる製品の分離を確認した。

(6) **LC/MS 法を用いたメタンジェノン定量法の構築と個人輸入製品の分析**：抽出法を改良した結果、ポジティブコントロールサンプル中の MET 標準品の回収率は、100.7%と算出された。標準製剤である DANABOL に含まれる MET 含量は、101.6%であった。15 検体すべてに、MET が表示含量の 80.6~95.7%の範囲で含まれていた。一方で、MET 以外の AAS を類縁物質として含有する製品はなかった。

【結論】

COVID-19 関連製品をはじめ、多くの偽造医療製品が押収され、国際的な対策強化が続いていた。COVID-19 治療薬と詠った個人輸入代行サイトで購入したイベルメクチン製剤は、保健衛生上の問題を有していた。ラマン散乱分光分析の定性分析の有用性並びに LC/MS が偽造薬や未知製剤に含有される成分の同定、定量に有用であることを証明した。医薬品や生理作用の強い物質の個人輸入は保健衛生上問題があることから控えるべきである。

分担研究者

前川 京子 (同志社女子大学薬学部・教授)

吉田 直子 (金沢大学医薬保健研究域附属 AI ホスピタル・マクロシグナルダイナミクス
研究開発センター・助教)

高橋 知里 (同志社女子大学薬学部・特任助教)

Mohammad Sofiqur Rahman (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・特任助教)

Zhu Shu (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・博士研究員)

A. 研究目的

偽造医薬品とは、故意に同一性や組成、起源を欺瞞する表示がなされた医薬品であり、日本では主には海外からの個人輸入品に混入しており、健康被害も発生している。国内で偽造医薬品が製造・流通したこともあり、決して偽造薬禍を免れていない。

疫病の蔓延と偽造薬の出現は深い関係にあり、令和元年末に始まった新型コロナウイルス感染症の世界的大流行により検査キットや、治療薬、さらにはワクチンの偽造品が席捲し、各国政府や国際機関は警戒と取締を強めてきた。

流通医薬品から低品質薬・偽造薬を駆逐することは持続可能な開発目標 SDGs3.8 (安全で効果的かつ質が高く安価な必須医薬品とワクチンへのアクセスの達成) の達成に不可避であり、保健衛生の重要課題である。このような状況を踏まえて、令和4年度は引き続き、偽造医薬品犯罪や規制・対策をグローバルレベルで情報収集するとともに、偽造薬による健康被害の発生を調査した。

個人輸入で医薬品を購入する消費者は10年間で倍増した(H30-医薬-一般-001)¹⁾。一方、個人輸入された医薬品には偽造品をはじめ、低品質薬、禁止薬、未承認薬、無評価薬の混入をはじめ、無処方箋販売、誤・無指示、無資格販売、大量販売など重大な保健衛生問題を帯同することを検出してきた。引き続き、個人輸入医薬品の保健衛生状態をフォローし、安易な個人輸入に警鐘を鳴らす。さらに、製剤成分の同定、定量法や真贋判定法の開発・改善を図り、偽造薬の製造環境等の推定に役立てる。かくて、国民への啓発や偽造薬監視・取締の強化に資する調査

研究を行うものである。

B & C. 研究方法及び結果

令和4年度に取り上げたのは次の5テーマであった。なお、本報告書では模造薬、模造医薬品、偽造薬及び偽造医薬品の用語を区別なく用いている。

- (1) 国際的な偽造医薬品対策の進展
 - (2) 模造医薬品による健康被害に関する調査
 - (3) 個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査
 - (4) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の非表示含有成分の定量
 - (5) アナボリックステロイドの試買・調査・分析-正規製剤の入手とラマン散乱分光分析-
 - (6) LC/MS法を用いたメタンジエノン定量法の構築と個人輸入製品の分析
- 各分担研究ごとの概要は以下の通りであった。

(1) 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 Zhu Shu、Mohammad Sofiqur Rahman、木村和子、吉田直子

【目的】

米国や欧州連合(EU)、国際刑事警察機構、欧州不正防止局、世界保健機関(WHO)、欧州評議会(CoE)の偽造医薬品対策を紹介し、我が国の施策の参考に資する調査とする。

【方法】

ウェブによる文献と情報の収集・整理

【結果及び考察】

1. 米国の取り組み

米国議会及びホワイトハウスは、全国偽

造防止および消費者教育および意識向上月間を決議し、違法製造薬物による中毒と過剰摂取の流行に対処するために、フェンタニルの供給を減らす措置を講じた。

米国食品医薬品局 (FDA) は、米国医薬品供給網防衛法 (DSCSA) の 2023 年施行と準備に関する仮想公開会議を開催、DSCSA 関連業界向けガイダンスを発表した。

米国連邦捜査局 (FBI) は、偽造医薬品犯罪摘発の成果を公表。米国麻薬取締局 (DEA) は、フェンタニル及びメタンフェタミンを含有する危険な偽造錠剤の取締りを強めた。

2-1. 国際刑事警察機構 (インターポール)

Operation Pangea XV の偽造医薬品取締り成果を公表し、COVID-19 関連製品 (ワクチン、マスクなど) の偽造品を警告した。

2-2. 欧州不正防止局 (OLAF)

ポーランドの偽造医薬品ネットワークを粉砕した。

3. 世界保健機関 (WHO) の取り組み

アフリカにおける低品質・偽造医薬品との闘いに関するイベントと第 11 回 WHO 加盟国メカニズムの低品質・偽造医療製品に関する会議を開催した。

2022 年 3 月 1 日から 2023 年 1 月 31 日までに、低品質医薬品 4 件、偽造医薬品 4 件 (デイプリバン、DYSPOORT、イントラテクト、注射用レムデシビル) を含む 8 件のアラートを発した。

4. 欧州評議会 (CoE) の取り組み

医療品犯罪条約 (MEDICRIME 条約) 批准国は 21 カ国、署名国 19 カ国となった。

COVID-19 パンデミックにおける MEDICRIME 条約の適用に関するアドバイスを公表した。アジアにおける COVID-19 関連のネット上の犯罪地域研究の成果を公

表した。

【結論】

偽造医薬品問題は医療の広い分野に蔓延しており、流通網の拡大により深刻な社会問題となっている。そのため、世界各国及び国際機関は偽造薬対策を講じており、その成果に注目する必要がある。国際機関から COVID-19 感染蔓延による偽造医薬品流通の対策や多くの警告がなされた。

(2) 模造医薬品による健康被害に関する調査

分担研究者 Zhu Shu、Mohammad Sofiqur Rahman、木村和子、吉田直子

【目的】

模造医薬品とその健康被害に関する論文を調査し、模造医薬品による健康被害事例に関する学術論文のデータベースを更新することを目的した。

【方法】

検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」で、2022 年 3 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日の間に PubMed に掲載された文献を検索した。抽出された英語で書かれた全ての論文の内容を確認し、模造医薬品による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果および考察】

英語で書かれた論文 450 件のうち模造医薬品に関する 49 件の内容を確認し、以下の 1 件の模造医薬品による健康被害を抽出した。

2022 年 4 月、オーストラリアで 6 人が模造ベンゾジアゼピンによる鎮静状態になり、病院で受診した。各患者の血液サンプルから 5 種類の新規ベンゾジアゼピンが特定さ

れた。

(3) 個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査

分担研究者 Mohammad Sofiqur Rahman、吉田直子、Zhu Shu、木村和子

研究協力者 松下 良

【目的】

COVID-19 感染症により海外では COVID-19 の治療薬、消毒薬、医療用マスク、ワクチンの偽造品が広がっている。インターネットを介して我が国に個人輸入される COVID-19 治療薬について十分把握されていないことから、昨年度のデキサメタゾン錠に続いて、イベルメクチン錠について、その真正性や品質を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2022 年 7 月 1 日から 2022 年 8 月 23 日、個人輸入代行サイトを介してイベルメクチン 3mg 錠を購入した。注文サイトについて、記載事項を観察した。入手製品について、外観観察と真正性調査および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析による定性と定量分析を行った。

【結果・考察】

イベルメクチン 3mg 錠を広告する個人輸入代行サイト (9 サイト) から、13 サンプルを入手した。注文した 9 サイトのうち、該当製品が COVID-19 治療薬と記載されたうえで広告されていたサイトが 6 サイトあったほか、5 サイトでは口コミ、カスタマーレビューで触れていた。サイト観察の結果、製品の用法・用量、安全性等に関する情報を提供しているのは 8 サイト (89%) だった。外観観察の結果、表示のない透明プラスチ

ックケースに入っていたサンプルが存在する、包装に問題のあるサンプルが見つかった。処方箋医薬品であるイベルメクチン錠について、発注時に処方箋の提示を求められたことは皆無だった。また送付された 3 サンプルには添付文書や説明書がなかったので、服用方法や注意事項が購入者に伝えられないことによる不適正使用や有害事象の発生などが懸念される。個人輸入のイベルメクチン 3mg 錠 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、高価だった。真正性調査では、製造販売業者から回答が得られた 8 サンプル (62%) がすべて真正品であった。回答が得られなかった 5 サンプル (38%) は真正性不明であった。含量試験の結果、2 サンプル (15%) が不適合となった。溶出試験の結果、3 サンプルが不適合となった。インターネットを介した個人輸入では、日本国内の正規医療機関で入手するより費用は高かった。国際的に、COVID-19 の予防・治療に使用しないよう勧告されているにも関わらず積極的に販売が行われたことによって、日本人の個人輸入を助長し、不適正使用による健康被害につながる可能性がある。イベルメクチン製剤の個人輸入は、極力避けるべきである。

【結論】

本研究でイベルメクチン錠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。

(4) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の非表示含有成分の定量

分担研究者 高橋知里、前川京子

【目的】

偽造医薬品とは、同一性や起源について故意に偽表示がされた医薬品であり、本邦でもその流通及び健康被害が報告されている。当研究室では、以前よりインターネットの個人輸入代行サイトを介して購入した抗肥満薬 Zenigal が、有効成分オルリスタットを含有しない偽造医薬品であることを高速液体クロマトグラフ (HPLC) /紫外吸光度計を用いて明らかにした。昨年度、本医薬品を高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) を用いて分析したところ、数種の未知成分の含有が確認され、2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B、Sibutramin と同定された。今年度は、2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B の定量を目的とした。

【方法】

2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat impurity B 標準品を購入し、MeOH に溶解して標準溶液とした。選択反応モニタリング法による定量系を用いて、1 カプセルあたりの含有量を算出した。

【結果】

1 カプセル中の 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B 含有量を定量したところ、2-amino-5-methyl benzoic acid は平均 1.3 mg (0.9%)、Cetilistat Impurity B は、平均 18.8 mg (13%) であった。

【考察】

今回、インターネットで入手可能な抗肥満薬に含まれる非表示成分の LC/MS/MS を用いた定量系を行った。Zenigal に含有される 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B は、微量であり、また、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、含まれていた 2-amino-5-methyl

benzoic acid、Cetilistat Impurity B は非常に微量であったことから、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。

(5) アナボリックステロイドの試買・調査・分析-正規製剤の入手とラマン散乱分光分析-

分担研究者 木村和子、吉田直子、Zhu Shu
研究協力者 松下 良、朱 飛宇、Robin Schreiber

【目的】

インターネット上で広告・販売されているアナボリックステロイド (AAS) の品質、偽造性、有害性などを明らかにすることを目的として、メタンジェノン製品の試買調査を実施し、入手したすべてのサンプルをラマン散乱分析により分析し、低品質製品、特に医薬品有効成分を含まない、または偽のものを識別する手法の開発を目的とした。

【方法】

試買サンプル (2019 年度購入) の目視による再観察、並びに製造業者と関係国規制当局に真正性、合法性、登録状態の確認を行った。さらに、42 カ国の規制当局や関係団体に、メタンジェノンの承認医薬品を検索した。サンプル、正規品、およびポジティブコントロールを、浜松ホトニクス製の超小型ラマン分光器 C13560 を使用して分析した。スペクトルデータはさらに Line Plotting で処理し、主成分分析 (PCA) に使用した。

【結果および考察】

1 サンプル (6.67%) は、原産地が不明確でスペルミスがあり、もう 1 サンプルは、一次梱包としてプラスチックフォイルのみで、追加情報がない状態で配送されていた。メタンジェノン 10mg (Danabol 10mg) を含む

認可された正規品は、モルドバ共和国（欧州）の許可製造業者 SC Balkan Pharmaceuticals SRL から輸入し、日本で正常に受領した。

ラマン散乱分析では、Line Plot でメタンジエノン を定性的に確認することができ、主成分分析により製品ごとにサンプルを分類することが可能であった。

【結論】

AAS の一つであるメタンジエノン製品の一部で、インターネットによる個人輸入で入手した製品に不適切なパッケージや不審な表示が見受けられた。乱用や偽造品、低品質品による健康被害を避けるためにも、安易な個人輸入は避けるべきである。C13560 ラマン分光計を用いた定性分析はコーティングされていないメタンジエノン含有製品に適すと思われた。

（6）LC/MS 法を用いたメタンジエノン定量法の構築と個人輸入製品の分析

分担研究者 前川京子

研究協力者 堀 愛美, 高橋知里,

Mohammad Sofiqur Rahman

【目的】

Anabolic androgenic steroid (AAS) は、処方箋医薬品として再生不良性貧血等の治療に用いられるが、筋肉増強を目的に濫用されている実態がある。個人輸入によって入手された医薬品には、偽造医薬品をはじめ、低品質医薬品等の混在や不適正使用を加速する等、保健衛生上の危険性がある。AAS 偽造品や品質不良品が個人輸入される可能性があることから、インターネット上に流通するメタンジエノン製品を試買し、品質を調査することを目的とした。

【方法】

昨年度に構築した MET の抽出法を一部改良し、高速液体クロマトグラフィー質量分析法により MET を定量した。試買した 15 製品とモルドバで販売されている MET 標準製剤を対象とし、各製品につき錠剤 3~6 個の定量結果を平均して含量を求めた。また、試買した 15 製品につき、類縁物質混入の有無を確認するため、MET 以外の AAS の分析を行った。

【結果】

抽出法を改良した結果、ポジティブコントロールサンプル中の MET 標準品の回収率は、100.7%と算出された。標準製剤である DANABOL に含まれる MET 含量は、101.6%であった。15 検体すべてに、MET が表示含量の 80.6~95.7%の範囲で含まれていた。一方で、MET 以外の AAS を類縁物質として含有する製品はなかった。

【考察】

個人輸入で入手した MET 製剤に、MET が含有されていることを確認した。濫用による健康被害を回避するためには、安易な個人輸入を避ける必要がある

D. 考 察

（1）国際的な偽造医薬品対策の進展

2019 年末に始まった Covid-19 禍の中で、コロナ治療薬や予防ワクチン、検査キット、感染防御具などの偽造品が世界で多数押収された。COVID-19 と共存の道を選び、日常生活が戻ってきつつあるが、偽造薬禍が収まったわけではなく、引き続き警戒を強めている必要がある。インターポールが 2022 年に挙行した Pangea 作戦 XV で閉鎖した不正ウェブは 4,000 リンクに上るが、減少

するどころか、次々と、新たな不正リンクが現れている。我が国では偽造医薬品への危機感は薄いですが、個人輸入により ED 薬やダイエット薬などの偽造品が恒常的に侵入している。一方コロナ関連薬を仲介するサイトも増加し²⁾、油断できない状況である。

令和 4 年度の世界の偽造薬対策で注目されたのは、DSCSA の完全施行を 1 年後(2023 年 11 月 27 日)に控えた米国の準備状況であった。予定通りの施行により、米国の偽造薬事情は好転するのか注視される。

もう一つの注目は、CoE 医療製品犯罪条約の普及である。同条約は、2011 年 10 月 28 日に署名のために開放され、5 か国の批准により 2016 年 1 月 1 日に発効してから、2022 年度には批准国が 21 か国(2021 年度より 3 か国増、署名国も 19 か国(同 1 か国増)に達した。CoE は啓発・普及に積極的に勤め、着実に締約国は増えている。CoE のオブザーバー国であり条約作成にも参加していた日本に署名・批准するように勧誘圧力は高まるであろう。わが国の法制との差異や必要な国内措置について、常々検討しておくことが望まれる。

現在の日本の偽造薬問題は、個人輸入や一部の反社会的組織の周辺に限られているが、世界の偽造薬犯罪は活発かつ、深刻化しており、常々、積極的に取り組むべき問題である。

(2) 模造医薬品による健康被害に関する調査

PubMed に掲載される学術誌に 2022 年度 1 年間に掲載された模造医薬品による健康被害は模造ベンゾジアゼピンによる一事件だけだった。しかし、PubMed 掲載誌に掲載

される論文は因果関係や臨床症状の検証が十分になされ、学術論文として体裁が整っているものだけである。実際に起こっている偽造薬の健康被害事例は、はるかに多いと推察される。PubMed 掲載件数が少数だから問題は小さいと安心すべきではなく、むしろ、PubMed 誌に掲載される健康被害論文が少数でもあることは、その裏に何倍もの偽造薬による健康被害が発生していると捉えるべきであろう。

毒性が高く大勢の犠牲者をだしてきた模造薬として、安価なジエチレングリコールを高価なプロピレングリコールの代替に使用した医薬品がある。検証されただけでも子供を中心に 500 人を超える死者が出ている。2022 年もインドネシア、ガンビアでジエチレングリコールの混入薬による死亡事件が発生した。しかし、原因は低品質(技術的ミス)と報じられている。模造(詐造)ではなかったのかさらなる検証と開示を求めたい。

今年度の健康被害はベンゾジアゼピン系の偽造薬だが、同系の Xanax の偽造薬では再三死者も発生している³⁾。

様々な偽造薬が世界で悲劇を起こしていることを日本の我々も忘れてはならない。

(3) 個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査

個人輸入サイトで販売される COVID-19 治療薬とされる医薬品のうちデキサメタゾン製剤に次いで販売製品が多かったイベルメクチン製剤の真正性、品質等について調査した。研究に並行して、イベルメクチンのコロナ感染症治療薬としての有効性に疑問符がついた時期でもあった⁴⁾。国際的に否

定されたにも関わらず、今だに COVID-19 の治療効果を 期待する購入者の声があり、いったん広まった期待感はやがて消えなくなることが分かる。超情報化社会において健康に関わる情報の取扱いについては、改めて検討することが望まれる。今回のイベルメクチン試買品の中で薬価より安価であったインド製 1 製品がかなり品質が悪かった。消費者が本品のような重大な副作用を有する薬剤を適切な指導も受けずに安いからと低品質品と気づかず購入しては、国内で喧しい健康管理も水泡に帰す。副作用が発生しても救済も受けられない。コロナ感染症治療薬の個人輸入サイトは高止まりしており、適切な管理や重大な副作用を有する薬物であることを周知し、消費者の無謀な個人輸入を抑制することが喫緊である。また、個人輸入代行業者は厳に法令遵守を求め、不遵守業者には厳格に対応することが適切である。

(4) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の非表示含有成分の定量

インドで製造されたと推察される Zenigal は、有効成分 Orlistat を含有しないことが判明していたが、一方、表示されていない複数の未知成分が検出された。LC/MS を駆使して未知成分は微量の Sibtramine⁵⁾ 並びに Cetelistat 合成原料の 2-amino-5-methyl benzoic acid 及び Cetelistat の合成中間体である Cetilistat Impurity B と突き止め含有量も明らかにすることができた。Sibtramine 及び Cetelistat は Orlistat とともに抗肥満治療薬であり、本品が製造された環境の推察が可能となった。

このように、LC/MS 法は被疑医薬品に含

有される未知成分の同定・定量から、製造環境を推定する情報が得られ、監視・捜査を支援するとともに、健康被害発生時にはその対処法の同定も容易にする。当班は LC/MS が偽造薬捜査において有用な手法であることを実証した。

(5) アナボリックステロイドの試買・調査・分析

R 元にインターネットを介して試買したメタンジエノン製剤の真正性や品質を調査するに当たり、真正品や正規品が対照群として必要であった。ネット上では沢山の製品が宣伝されていたが、真正性や品質が保証された製品は見当たらず、試買サンプルの表示から製造者を辿ることも容易ではなかった。医薬品や麻薬、環境汚染物質など法規制下に置かれたものは厳格に規制・管理され、標準品も入手可能だが、たとえ強い生体影響があっても、規制下に置かれていない物質は、通常、自由に世界を流通している。メタンジエノンのように人の関心を惹く作用を有する物質は濫用され、健康被害を引き起こすことも懸念される。これらに標準品や正規品と言えるものが存在するののかも明らかではなかった。研究班は世界中探した結果、医薬品承認のあるメタンジエノン製剤を、モルドバ共和国から入手することができ、分析の正規製剤とした。今回の試買経験から、生体影響の強い多くの物質が何の規制も受けずに流通していることが推定された。そのような製剤の分析に必要な標準製剤となる信頼できる製剤も存在しない可能性もある。ドーピングに利用されるものであれば、専門機関が

対応しているが、その所掌を外れる流通については野放しであり標準製剤もない。平成18年6月に導入された指定薬物制度はこのような問題への一つの回答であったが、そこに入らない化学物質がまだ数多く存在することを忘れてはならない。

ハンディラマン分光計で得られた結果⁶⁾同様に、超小型ラマン分光計による現場鑑定の有用性が確認できた。

(6) LC/MS法を用いたメタンジエノン定量法の構築と個人輸入製品の分析

標準製剤が漸く入手でき、LC/MSによりメタンジエノン製剤中のメタンジエノン含有量が明らかになり、また、類縁物質の検出においてもLC/MSの威力が改めて示された。

LC/MSは製剤の組成を明らかにする場合に強力な分析手段であり、偽造医薬品の解明にも高い有用性を有することが改めて示された。

E. 結論

コロナ禍を経て世界の偽造薬への警戒は一層高まり、健康被害も発生している。わが国も警戒を怠ってはならない。個人輸入では低品質薬が混じり、また、規制や管理下でない物質も容易に入手できてしまう。個人輸入の危険性を周知徹底する必要がある。

医薬品等規制物質以外では標準製剤の入手が困難である。LC/MSは偽造薬中の主成分や未知成分の同定・定量に強力な手段である。

F. 参考文献

- 1) 大柳賀津夫,秋本義雄、坪井宏仁、吉田なおこ、木山美佳. 医薬品(全般)の個人輸入実態調査、厚生労働科学研究費補助金, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業(H30-医薬-一般-001), 平成30年度総括・分担研究報告書, p11-55, 2019年3月31日発行、代表者木村和子
- 2) 朱 姝、et al.インターネット上でCOVID-19関連医薬品の流通状況とデキサメタゾン製剤の品質実態調査、日本薬学会第142年会 27P05-am1-07、2022年3月27日(日)
- 3) USDEA, One pill can kill <https://www.dea.gov/onepill> Accessed 3103' 23
- 4) G.reis,et.al Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19 Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19 N Engl J Med 2022; 386:1721-1731 DOI: 10.1056/NEJMoa2115869
- 5) 前川京子, 高橋知里, 佐々木瑞紀, インターネットで購入した層新薬 Zenigal の含有成分同定、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,H29-医薬-指定-006, 平成30年度 総括・分担研究報告書, p52-56, 2019年3月31日発行、代表者木村和子
- 6) 吉田直子, 松下良, 朱飛宇,Zhu Shu, アナボリックステロイドの試買・調査・分析, 厚生労働科学研究費補助金, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業,H30-医薬 -一般 -001, 令和元年度総括・分担研究報告書,

p171-185, 2020年3月31日発行 代表
者木村和子

G. 健康危害情報

該当なし

H. 研究発表

研究成果の刊行・発表に関する一覧表参照

I. 知的財産

なし

II. 分担研究報告

1. 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—

(Zhu Shu・Mohammad Sofiqur Rahman・木村和子・吉田直子)

2. 模造医薬品による健康被害に関する調査

(Zhu Shu・Mohammad Sofiqur Rahman・木村和子・吉田直子)

3. 個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査

(Mohammad Sofiqur Rahman・吉田直子・Zhu Shu・木村和子・松下良)

4. インターネットで購入した痩身薬Zenigalの非表示含有成分の定量

(高橋知里・前川京子)

5. アナボリックステロイドの試買・調査・分析

—正規製剤の入手とラマン散乱分光分析—

(木村和子・吉田直子・Zhu Shu・松下良・朱飛宇・Robin Schreiber)

6. LC/MS法を用いたメタンジエノン定量法の構築と個人輸入製品の分析

(前川京子・堀愛美・高橋知里・Mohammad Sofiqur Rahman)

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
令和4年度 分担研究報告書

国際的な偽造医薬品対策の進展

—偽造医薬品に関わる犯罪とその対策—

分担研究者 Zhu Shu (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)
Mohammad Sofiqur Rahman (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)
吉田直子 (金沢大学医薬保健研究域附属 AI ホスピタル・
マクロシグナルダイナミクス研究開発センター)

研究要旨

【目的】

米国や欧州連合 (EU)、国際刑事警察機構、世界保健機関 (WHO)、欧州不正防止局、欧州評議会 (CoE) などの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調査を行う。

【方法】

ウェブによる文献と情報の収集・整理

【結果および考察】

1 米国の取り組み

米国議会及びホワイトハウスは、全国偽造防止および消費者教育および意識向上月間を決議し、違法に製造された合成薬物による中毒と過剰摂取の流行に対処するために、フェンタニルの供給を減らす措置を講じた。

米国食品医薬品局 (FDA) は、米国医薬品供給網防衛法 (DSCSA) の 2023 年施行と準備に関する仮想公開会議を開催した。DSCSA に基づく取引先の特定に関する政府機関のガイダンス草案を改訂するとともに、DSCSA 関連業界向けガイダンスを発表した。医薬品の犯罪捜査の成果を報告した。

米国連邦捜査局 (FBI) は、偽造医薬品犯罪摘発の成果を公表し、米国麻薬取締局 (DEA) は、フェンタニル及びメタンフェタミンを含有する危険な偽造錠剤の取締りを強めた。

2 国際的偽造医薬品の取締り状況

国際刑事警察機構 (インターポール)

Operation Pangea XV の偽造医薬品取締り成果を公表し、COVID-19 関連製品 (ワクチン、マスクなど) の偽造品を警告した。

欧州不正防止局 (OLAF)

ポーランドの偽造医薬品ネットワークを粉砕した。

3 世界保健機関（WHO）の取り組み

アフリカにおける低品質・偽造医薬品との闘いに関するイベントと低品質・偽造医療製品に関する第11回 WHO 加盟国メカニズム会議を開催した。

2022年3月1日から2023年1月31日までに、低品質医薬品4件、偽造医薬品4件（ディプリバン、DYSPOORT、イントラテクト、注射用レムデシビル）を含む8件のアラートを発した。

4 欧州評議会（CoE）の取り組み

医療品犯罪条約（MEDICRIME 条約）批准国の増加、トーゴ共和国が署名し、批准国は21カ国、署名国19カ国となった。コンゴ民主共和国とウズベキスタンに MEDICRIME 条約が提示された。

COVID-19 パンデミックにおける MEDICRIME 条約の適用に関するアドバイスを公表した。アジアにおける COVID-19 関連のネット上の犯罪地域研究の成果を公表した。

【結論】

偽造医薬品問題は医療の広い分野に蔓延しており、流通網の拡大により深刻な社会問題となっている。そのため、世界各国及び国際機関は偽造薬対策を講じており、その成果に注目する必要がある。国際機関から COVID-19 感染蔓延による偽造医薬品流通の対策や多くの警告がなされた。

A. 研究目的

国際的な医薬品流通の適正化や偽造医薬品流通取締りを強化する中、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）、偽造医薬品対策を強化した。

前年度に続き、国際的な医薬品流通の適正化や偽造医薬品流通取締りの状況について、米国の米国医薬品供給網防衛法（Drug Supply Chain Security Act, DSCSA 2013, DSCSA）の進捗状況や偽造医薬品の取締り状況、米国以外の国々の対策状況、国際的偽造医薬品の取締り状況、欧州連合（European Union, EU）の偽造医薬品指令（Falsified Medicines Directive, FMD）の進捗状況、欧州

評議会（Council of Europe, CoE）、世界保健機関（World Health Organization, WHO）および国連薬物・犯罪事務所（United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC）の取り組みを調査する。

以て、我が国の偽造医薬品対策の参考に資する。

B. 研究方法

文献と情報の収集

偽造医薬品対策を主導的に講じている国や国際機関、地域組織を定点観測対象とし、最新の動向についてウェブにより関連情報や文献を収集、整理し、私訳した。定点観測対象は米国、国際刑事警察機構（インターポール）、欧州連合（EU）、欧州州評議会（CoE）、世界保健機関（WHO）である。偽造医薬品

に関する活発な活動が認められた国際機関・組織（経済協力開発機構（OECD）、地域組織（欧州刑事警察機構（ユーロポール）、欧州不正防止局（OLAF））についてもウェブにより情報収集、整理し、私訳した。なお、「模造」と「偽造」は特に区別せずに「偽造」を用いた。

C. 研究結果

C-1. 米国の取り組み

C-1-1 米国議会及びホワイトハウス

全国偽造防止および消費者教育および意識向上月間 2022年2月8日

米国「全国偽造防止および消費者教育および意識向上月間」と指定することにより、経済における商標の重要性と消費者の安全を保護する上での商標の役割を認識する決議 [1]。

違法に製造された合成薬物によって中毒と過剰摂取の流行に対処するためにバイデン・ハリス政権がとった行動

主に違法に製造された合成薬物による過剰摂取による死亡が記録的な高さに達している時期に、バイデン・ハリス政権は、証拠に基づく予防、治療、ハームリダクション、および回復支援サービスへのアクセスを劇的に拡大し、フェンタニルの供給を減らすための措置を講じた [2]。

C-1-2 米国食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）

医薬品供給網防衛法（the Drug Supply Chain Security Act, DSCSA）関連

FDAは、DSCSAの2023年施行と準備に関する仮想公開会議を開催する。この公開セッションの目的は、医薬品供給網のメンバーやその他の関心のある利害関係者が、

DSCSAの実施に関する意見を共有する機会を提供することであった [3]。

医薬品供給網防衛法に基づく取引先の特定（Identifying Trading Partners Under the Drug Supply Chain Security Act）

医薬品供給網防衛法に基づく業界取引相手の特定に関する政府機関のガイダンス草案（2017年8月）を改訂した [4]。

DSCSA 業界向けガイダンスを発表

2022年7月

特定人に向けた調剤済処方薬を追跡するための相互運用可能な情報交換のためのDSCSA規格について業界向けガイダンスを発表した [5]。

取締り状況および犯罪報道等

犯罪捜査局（Office of Criminal Investigations, OCI）

2022年8月22日 製薬会社の社長と会社が偽造麻薬密売の陰謀で有罪 [6]

2022年7月20日 薬剤師は処方鎮痛剤の横領と粗悪品の混入を認めている [7]

2022年6月24日 製薬会社の元CEOは粗悪品を流通させる陰謀の罪を認める [8]

C-1-3 米国連邦捜査局（Federal Bureau of Investigation, FBI）

組織犯罪プレスリリース（Organized Crime News and Press Releases）2022年

総検出件数 1570件

Counterfeit medicine 11件

検出した11件のうち、9件がフェンタニル、メタンフェタミン、偽造プロモタジン・コデインなどの麻薬であった [9]。

事例：

フェンタニルを含む偽造パーコセットピルの人身売買 2022年12月15日

ボストン-ソーガスの女性はフェンタニル

を含む数十万の偽造パーコセット錠剤を製造および配布し、ボストンの連邦裁判所で違法とする判決が下った [10]。

ロサンゼルスで偽造錠剤やその他の危険な薬物を大量に製造、出荷 2022年11月21日 [11]

ロサンゼルスの地下室で製造された偽造錠剤にはメタンフェタミンや合成オピオイドフェンタニルなどの強力薬が含まれていた。また、この偽造錠剤はダークネットとクリアネットの両方のサイトで販売していることが判明した。

C-1-4 米国麻薬取締局 (The Drug Enforcement Administration, DEA)

Fake Prescription Pills (偽造処方箋薬品) 2022年12月出版

多数の偽造錠剤は、オキシコドン(オキシコンチン®、パーコセット®)、ヒドロコドン(ビコジン®)、アルプラゾラム(ザナックス®)などの処方箋薬品オピオイドのように見えるように作られていたが、フェンタニルまたはメタンフェタミンが含まれていた [12]。

偽造処方箋薬フェンタニル

DEA 研究所は、2022年に分析されたフェンタニルが混入した偽の処方薬のうち、10分の6に致死量のフェンタニルが含まれていることを発見した [13]。

トライステートエリアで新しい危険な合成オピオイドの出現

DEA は、フェンタニルと同じくらい危険で致命的な新薬ニタゼンの出現について、地域の住民に警告していた [14]。

C-2. 国際的偽造医薬品の取締り

C-2-1 国際刑事警察機構 (International Criminal Police Organization, INTERPOL、

インターポール) の取り組み

偽造医薬品撲滅作戦

Operation Pangea XV の成果 2022年6月23-30日

94か国の警察、税関、保健規制当局が関与して実施し、違法オンライン薬局を取り締まり対象として、違法商品の広告を含む4000のウェブリンクを閉鎖または削除し、1100万ドルの違法薬物を押収した [15]。押収した全製品中、偽造および未承認の ED 治療薬は 48% を占めた。また、317,000 以上の未承認の COVID-19 検査キットが含まれた [15]。

Flash-IPPA の成果 :

INTERPOL と AFRIPOL 共同作戦 2022年3月2日

Flash-IPPA (アフリカの違法医薬品) は 1,200 万以上の違法な健康製品を押収し、何百人もの容疑者を特定した [16]。COVID-19 パンデミックの発生に伴い、208,000 枚以上の違法なフェイスマスク、1,600 個 COVID-19 検査キットを押収し、違法な COVID-19 ワクチンおよび偽造 COVID-19 ワクチン接種証明書を発見した [16]。

C-2-2 欧州不正防止局 (The European Anti-Fraud Office, OLAF)

ポーランドの偽造医薬品ネットワークの粉砕 2022年2月16日

OLAF とポーランド警察中央捜査局 (CBŞP) の共同作戦により、ED 治療薬、アナボリック製品、成長ホルモンなど、数十万の偽造医薬品が押収された [17]。最低でも 4,000 万 PLN (約 900 万ユーロ) であった。

C-3. 欧州連合(European Union, EU) の取り

組み

偽造医薬品指令 (Falsified Medicines Directive, FMD) 関連

FMD の進捗状況

2022年5月30日、アイルランドにおける偽造医薬品指令 (FMD) の「使用および学習」期間は終了した[18]。医薬品の S.I. No. 270 (包装の安全機能) 規則 2022 は、2022年6月1日に保健大臣によって法律に署名された。保健省とアイルランド薬学会 (The Pharmaceutical Society of Ireland :PSI) は、薬局における FMD コンプライアンスの改善について協議しており、規制執行措置を発動するための法案を起草した [18]。2022年11月14日、FMD guidance を更新した[19]。**違反事例 2022年3月1日～2022年12月20日**

ドイツで2件、ルーマニア、ベルギー、アイルランドで各1件、医薬品卸売業で FMD 違反があり、業務の完全または一部停止の処分を受けた [20]。

違反内容

ドイツ 1：責任者不在、GDP 法違反など。
ドイツ 2：医薬品品質システムに入られない、責任者不在、GDP 法違反など。

ルーマニア：GDP 法違反、無許可の卸売業者からの入荷など。

ベルギー：未承認医薬品の販売、無許可の団体への医薬品の販売、無許可の部屋での医薬品の保管、登録されていない API の配布、RP が適切に職務を遂行していないなど。

アイルランド：不適切な施設、設備、不適切な医薬品の保管場所、無許可の場所での医薬品の販売と提供、品質保証をしていないなど。

C-4. 世界保健機関 (World Health Organization, WHO) の取り組み

アフリカにおける低品質と偽造医薬品との闘いに関する地域委員会サイドイベント 2022年8月23日

WHO は加盟国と協力して、低品質と偽造医療製品を防止、検出、対応するための戦略を策定した。この戦略は、WHO がアフリカ諸国と緊密に協力して、国の規制当局を強化し、高品質の医療製品の現地生産を支援し、偽造医薬品や標準以下の医薬品の使用を防止するもの [21]。

WHO 事務局長による低品質と偽造医療製品に関する WHO 加盟国メカニズムの第11回会議 (The 11th Meeting of the WHO Member State mechanism on substandard and falsified medical products) 開会の辞 2022年10月19日

低品質と偽造医薬品の蔓延は引き続き高い水準にあるが、いくつかの加盟国は改善を見せ始めている。事務局は市場調査への投資と見返りについて研究し、加盟国のエビデンスベースの介入を助けるべく、来年報告する [22]。

低品質と偽造医療製品に関する WHO 加盟国メカニズム第11回会議

2022-2023 年の優先的活動は以下の通り [23]。

- ① 国・地域当局の低品質医薬品と偽造医薬品の予防、検出、対応能力を強化
- ② 協力とコラボレーションを促進するために、利害関係者のグローバルネットワークを開発、拡張、維持
- ③ 低品質医薬品と偽造医薬品を検出するための技術に対する加盟国の理解と採用、および国家トレーサビリティシス

テムの実装を改善

- ④ 低品質医薬品と偽造医薬品による負荷軽減のため利害関係者の能力と良い統治を活用
 - ⑤ 低品質医薬品と偽造医薬品に対する効果的なリスクコミュニケーションキャンペーンを実施する加盟国の能力を強化
 - ⑥ 加盟国の能力を強化して、低品質医薬品と偽造医薬品に関する作業の認識、有効性、影響、アウトリーチを拡大
 - ⑦ インターネットを介した低品質医薬品と偽造医薬品の流通に対応
 - ⑧ 各国規制当局が非公式市場を通じて低品質医薬品と偽造医薬品による公衆衛生上のリスクを軽減するための戦略
- 「医療製品の非公式市場」という用語の定義案 [23]。
- ① 製造、流通、販売、供給、購入に関連する公衆衛生当局または規制当局の法律、規制と行政上の監視の範囲外の医療製品
 - ② 公衆衛生と規制当局による医療製品の有効性と安全性を評価されていないもの
 - ③ 前述の活動は、前述の活動は、適切な資格の有無にかかわらず個人または団体によって実施されること」210523 am1

医療製品アラートの発出

・2022年12月27日 医療製品アラート N° 8/2022

WHO 東地中海地域の2か国(イエメンとレバノン)で低品質(汚染された)メトトレックス TM (メトトレキサート) 50mg が確認された [24]。

・2022年11月2日 医療製品アラート N°

7/2022

2022年10月20日と30日にインドネシアで8つの低品質製品テルモレックスシロップ(バッチ AUG22A06のみ)、フルリン DMP シロップ、ユニベビ咳止めシロップ、ユニベビデマムパラセタモールドロップ、ユニベビデマムパラセタモールシロップ、パラセタモールドロップ (PT アフィファーマ製)、パラセタモールシロップ (ミント) (PT アフィファーマ製)、並びにビプコールシロップが確認された [25]。

・2022年10月5日 医療製品アラート N° 6/2022

2022年9月にガンビアで4つ低品質製品(プロメタジン経口液剤、コフェクスマリンベビー咳止めシロップ、マコフベビー咳止めシロップ、マグリップ N コールドシロップ)が確認された [26]。

・2022年8月25日 医療製品アラート N° 5/2022

2022年8月にベネズエラ(ポリバル共和国)で偽造ディプリバン(プロポフォル)が報告された [27]。

・2022年8月19日 医療製品アラート N° 4/2022

ヨルダン(2022年5月)、トルコ(2022年5月)、クウェート(2022年6月)、英国(2022年6月)、ポーランド(2022年7月)の5か国で5バッチの偽造 DYSPOORT (Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) が報告された [28]。

・2022年5月27日 医療製品アラート N° 3/2022

ブラジル(2021年9月)、インド(2022年2月)、ボリビア(多民族国)(2022年4月)、エジプト(2022年4月)の4か国で4バツ

チの偽造イントラテクトが報告された [29]。

・2022年3月9日 医療製品アラート N°
2/2022

グアテマラとインドで2バッチの偽造注射用デスレム（レムデシビル）100mg/バイアルが報告された [30]。

・2023年1月11日 医療製品アラート N°
1/2022

2022年12月22日にウズベキスタンで2つ低品質製品（アンプロノールシロップとDOK-1 マックスシロップ）が報告された [31]。

C-5. 欧州評議会（Council of Europe, CoE）の取り組み

COVID-19 における医療品犯罪条約（MEDICRIME 条約）の適用に関するアドバイス

COVID-19 のパンデミックで、欧州評議会は政府に偽造または偽造医薬品や医療製品に対して非常に警戒するよう求めた。この脅威に直面して、国家は公衆衛生を保護し、犯罪ネットワークのように私たちのシステムと現在の危機の抜け穴を利用する人々の犯罪行為に対して、医療品犯罪条約に頼ることができることを公表した [32]。

アジアにおける COVID-19 関連のネット上の犯罪:地域研究 2022年6月29日

COVID-19 パンデミックの間に、アジア全体でネット上の犯罪が大幅に増加したと犯罪の形態が新たに変わったことが判明した。また、アジア全体で共通の課題にもかかわらず、各国の COVID-19 関連のネット上の犯罪の状況は独特であった。そのため、解決策と対応は常に、その国の伝統、社会法規に合わせてカスタマイズする必要がある

と強調した [33]。

医療品犯罪条約批准国の増加

2022年10月10日、トーゴ共和国は第28.1条に沿って署名した [34]。

2023年3月31日現在、批准国は21カ国、署名国19カ国となった。

コンゴ民主共和国の国家当局に提示された MEDICRIME 条約 2022年11月14日

アフリカ11か国が偽造医薬品や医薬品の生産と取引と戦うプロジェクト Medisafe のセミナーでコンゴ民主共和国の国家当局に MEDICRIME 条約を提示した [35]。

ウズベキスタンの国家当局に提出された MEDICRIME 条約 2022年10月27日

中央アジア法の支配プログラム 2020-2023 の枠組みの中で欧州評議会を訪問したウズベキスタン共和国の国家当局の代表者に MEDICRIME 条約が提示された。また、ウズベキスタンが MEDICRIME 条約に参加することに興味を持っていることを表明した [36]。

D.&E. 結論および考察

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

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

また、偽造医薬品以外に低品質医薬品の流通も重要な問題になっている。それに対して、各製薬会社のさらなる製造技術の進歩と GMP 製造標準を守ることが求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

[1] S.Res.738 - A resolution recognizing the importance of trademarks in the economy and the role of trademarks in protecting consumer safety, by designating the month of August as "National Anti-Counterfeiting and Consumer Education and Awareness

Month".<https://www.congress.gov/bill/117th-congress/senate-resolution/738?q=%7B%22search%22%3A%5B%22fake+medicine%22%2C%22fake%22%2C%22medicine%22%5D%7D&s=1&r=3>

[2] Actions Taken by the Biden-Harris Administration to Address Addiction and the Overdose Epidemic ;
<https://www.whitehouse.gov/ondcp/briefing-room/2022/08/31/actions-taken-by-the-biden-harris-administration-to-address-addiction-and-the-overdose-epidemic/>

[3] The Drug Supply Chain Security Act (DSCSA) Implementation and Readiness Efforts for 2023;
<https://www.fda.gov/drugs/drug-supply-chain-security-act-dscsa-implementation-and-readiness-efforts-2023-12072022>

[4] Identifying Trading Partners Under the Drug Supply Chain Security Act;

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/identifying-trading-partners-under-drug-supply-chain-security-act>
[5] DSCSA Standards for the Interoperable Exchange of Information for Tracing of Certain Human, Finished, Prescription Drugs Guidance for Industry ; <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/dscsa-standards-interoperable-exchange-information-tracing-certain-human-finished-prescription-drugs>

[6]<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/press-releases/pharmaceutical-president-and-company-guilty-counterfeit-drug-trafficking-conspiracy>

[7] <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/press-releases/pharmacist-pleads-guilty-misappropriating-and-adulterating-prescription-pain-medication>

[8] <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/press-releases/former-ceo-drug-manufacturing-company-pleads-guilty-conspiring-defraud-fda-and-distributing>

[9]<https://www.fbi.gov/investigate/organized-crime/news>

[10] Saugus Woman Sentenced for Trafficking Counterfeit Percocet Pills Containing Fentanyl.
<https://www.justice.gov/usao-ma/pr/saugus-woman-sentenced-trafficking-counterfeit-percocet-pills-containing-fentanyl>

[11] Investigation into Online Drug Vendor Illuminates Counterfeit Pill Danger

- <https://www.fbi.gov/news/stories/la-investigation-gives-insights-into-a-deadly-drug-supply-112122>
- [12] Fake Prescription Pills.
<https://www.dea.gov/factsheets/fake-prescription-pills>
- [13] One Pill Can Kill.
<https://www.dea.gov/onepill>
- [14] New, Dangerous Synthetic Opioid in D.C., Emerging in Tri-State Area.
<https://www.dea.gov/stories/2022/2022-06/2022-06-01/new-dangerous-synthetic-opioid-dc-emerging-tri-state-area>
- [15] USD 11 million in illicit medicines seized in global INTERPOL operation.
<https://www.interpol.int/en/News-and-Events/News/2022/USD-11-million-in-illicit-medicines-seized-in-global-INTERPOL-operation>
- [16] Pharmaceutical crime: first INTERPOL-AFRIPOL front-line operation sees arrests and seizures across Africa.
<https://www.interpol.int/en/News-and-Events/News/2022/Pharmaceutical-crime-first-INTERPOL-AFRIPOL-front-line-operation-sees-arrests-and-seizures-across-Africa>
- [17] https://anti-fraud.ec.europa.eu/system/files/2022-02/pr_16022022_olaf_helps_smash_polish_counterfeit_med_op_en.pdf
- [18] https://www.thepsi.ie/gns/Pharmacy_Practice/FalsifiedMedicinesDirective.aspx
- [19] <https://www.gov.uk/guidance/implementing-the-falsified-medicines-directive-safety-features#full-publication-update-history>
- [20] <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspection/view/gdp/searchGDPNcr.xhtml?search=nonCompliance>
- [21] WHO Director-General's opening remarks at the Regional Committee side event on Fighting Substandard and Falsified Medicines in Africa: A Collaborative and Integrative Approach - 23 August 2022.
<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-fighting-substandard-and-falsified-medicines-in-africa---23-august-2022>
- [22] WHO Director-General's opening remarks at the 11th Meeting of the WHO Member State mechanism on substandard and falsified medical products - 19 October 2022.
<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-11th-meeting-of-the-who-member-state-mechanism-on-substandard-and-falsified-medical-products---19-october-2022>
- [23] Report of the eleventh meeting of the Member State mechanism on substandard and falsified medical products. 28 November 2022
Report of the eleventh meeting of the Member State mechanism on substandard and falsified medical products (who.int)
- [24] Medical Product Alert N°8/2022: Substandard (contaminated) METHOTREX 50mg. [https://www.who.int/news/item/27-12-2022-medical-product-alert-n-8-2022-substandard-\(contaminated\)-methotrex](https://www.who.int/news/item/27-12-2022-medical-product-alert-n-8-2022-substandard-(contaminated)-methotrex)
- [25] Medical Product Alert N°7/2022: Substandard (contaminated) paediatric liquid dosage medicines.

[https://www.who.int/news/item/02-11-2022-medical-product-alert-n-7-2022-substandard-\(contaminated\)-paediatric-liquid-dosage-medicines](https://www.who.int/news/item/02-11-2022-medical-product-alert-n-7-2022-substandard-(contaminated)-paediatric-liquid-dosage-medicines)

[26] Medical Product Alert N°6/2022: Substandard (contaminated) paediatric medicines. [https://www.who.int/news/item/05-10-2022-medical-product-alert-n-6-2022-substandard-\(contaminated\)-paediatric-medicines](https://www.who.int/news/item/05-10-2022-medical-product-alert-n-6-2022-substandard-(contaminated)-paediatric-medicines)

[27] Medical Product Alert N°5/2022: DIPRIVAN. <https://www.who.int/news/item/25-08-2022-medical-product-alert-n-5-2022-falsified-diprivan>

[28] Medical Product Alert N°4/2022: Falsified DYSPORT. <https://www.who.int/news/item/19-08-2022-medical-product-alert-n-4-2022-falsified-dysport>

[29] Medical Product Alert N°3/2022: Falsified Intratect (Human normal immunoglobulin). <https://www.who.int/news/item/27-05-2022-medical-product-alert-n-3-2022-falsified-intratect-human-normal-immunoglobulin>

[30] Medical Product Alert N°2/2022: Falsified DESREM (Remdesivir). [https://www.who.int/news/item/09-03-2022-medical-product-alert-n-2-2022-falsified-desrem-\(remdesivir\)](https://www.who.int/news/item/09-03-2022-medical-product-alert-n-2-2022-falsified-desrem-(remdesivir))

[31] Medical Product Alert N°1/2023: Substandard (contaminated) liquid dosage medicines. [https://www.who.int/news/item/11-01-2023-medical-product-alert-n-1-2023-substandard-\(contaminated\)-liquid-dosage-medicines](https://www.who.int/news/item/11-01-2023-medical-product-alert-n-1-2023-substandard-(contaminated)-liquid-dosage-medicines)

[32] Advice on the application of the MEDICRIME Convention in the context of COVID-19.

<https://www.coe.int/en/web/medicrime/home>

[33] COVID-19 related cybercrime in Asia: Regional Study.

<https://rm.coe.int/0900001680a7112d>

[34] Togolese Republic invited to accede the MEDICRIME Convention

https://www.coe.int/en/web/medicrime/home/-/asset_publisher/BOCEcbDYmX51/content/togolese-republic-invited-to-accede-the-medicrime-convention

[35] The MEDICRIME Convention presented to the national authorities from the Democratic Republic of Congo.

https://www.coe.int/en/web/medicrime/home/-/asset_publisher/BOCEcbDYmX51/content/the-medicrime-convention-presented-to-the-national-authorities-from-the-democratic-republic-of-congo

[36] The MEDICRIME Convention presented to national authorities of Uzbekistan

https://www.coe.int/en/web/medicrime/home/-/asset_publisher/BOCEcbDYmX51/content/the-medicrime-convention-presented-to-national-authorities-of-uzbekistan

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
令和4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 Zhu Shu (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)
Mohammad Sofiqur Rahman (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)
吉田直子 (金沢大学医薬保健研究域附属 AI ホスピタル・
マクロシグナルダイナミクス研究開発センター)

研究要旨

【目的】

模造医薬品とその健康被害に関する論文を調査し、模造医薬品による健康被害事例に関する学術論文のデータベースを更新することを目的とした。

【方法】

検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」で、2022年3月から2023年3月の間にPubMedに掲載された文献を検索した(最終検索日:2023年3月31日)。検出された全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたものうち、模造医薬品による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果および考察】

英語で書かれた論文450件のうち模造医薬品に関する49件の内容を確認し、以下の1件の模造医薬品による健康被害を抽出した。

2022年4月、オーストラリアで6人が模造ベンゾジアゼピンによる鎮静状態になり、病院で受診された。各患者の血液サンプルから5種類の新規ベンゾジアゼピンが特定された。

A. 研究目的

模造医薬品は低中所得国 (Low- and middle-income countries: LMIC) 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、低中所得国では医薬品の10%が低品質医薬品または模造医薬品と推定され、それにより毎年72,000~169,000人の子供が肺炎により死亡するとの推定やサブサハラアフリカでは64,000~158,000人がマラリアにより死亡するとの推定が報告されている [1]。

また、COVID-19 が蔓延拡大するなか、模造ワクチン [2] を含め模造医療製品による犯罪が増加していることが報告されており [3]、これらによる健康被害が懸念されている。

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継続してきた。

令和 3 年度報告後の模造医薬品とその健康被害に関する論文を調査し、模造医薬品による健康被害事例に関する学術論文のデータベースを更新することを目的とした。

なお、「模造」と「偽造」は特に区別せずに「模造」を用いた。

B. 研究方法

検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」で、2022 年 3 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日の間に PubMed に掲載された文献を検索した (最終検索日: 2023 年 3 月 31 日)。検出された全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造医薬品による健康被害に関する論文を抽出した。

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

C. 結果

検索式により 450 件の論文が検出され、すべて英語だった。450 件のうち模造医薬品

に関する 49 件の内容を確認した。

論文の内容の内訳は、模造医薬品による健康被害 1 件が検出されたほか、低品質医薬品による健康被害 1 件、模造医薬品の検出技術 14 件 (COVID-19 関連 1 件)、現地調査 7 件 (COVID-19 関連 1 件)、社会的影響 6 件 (COVID-19 関連 1 件)、制度・政策 8 件、流通対策 6 件 (COVID-19 関連 1 件)、薬剤師の役割 2 件 (COVID-19 関連 1 件)、麻薬 1 件、市民意識 1 件、上記に分類されないもの 2 件であった。

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

表 1 に 2022 年の模造医薬品による健康被害報告および表 2 に 1969 年から 2022 年までの模造医薬品による健康被害報告を示した。また、図 1 に模造医薬品の使用目的による健康被害者数を図示した。

模造向精神薬による健康被害

2022 年 4 月、オーストラリアで 6 人が模造ベンゾジアゼピンを摂取した後、さまざまなレベルの鎮静状態になり、病院を受診した。毒物学的分析により、各患者の血液サンプルから 5 種類の新規ベンゾジアゼピンを特定された。その後、公的に「薬物警報」が発令され、地元の救急医師に通知された [4]。

【参考】模造医薬品による健康被害以外の報告

低品質医薬品による健康被害

2022 年にインドネシアでエチレングリコール (モノ/ジエチレングリコール) で汚染された低品質のシロップによる急性腎障害になり、約 196 人が死亡した [5]。

模造医薬品の抽出技術の例

クラウドベースのブロックチェーン技術による模造医薬品の識別法 [6]、近赤外スペクトルによる模造医薬品の抽出法 [7]、マルチストラテジー・プラットフォームに基づくパナクス・ジャポニクス の原産地、真贋、品質の識別 [8]、NIR, 1H-NMR, LC-MS を使用して、原薬の起源のトレースバック [9]、近赤外分光計による模造抗マalaria薬の検出法 [10]、mRNA ベースの COVID-19 ワクチンの認証のためのポータブル近赤外分光法の評価 [11]、模造医薬品中でのベンゾジアゼピンの定性・定量分析 [12]、ダークウェブで模造薬の入手を追跡するため疫学監視システムの開発 [13]、ベースラインスペクトルフィンガープリンティングと分類アルゴリズムを使用して、医薬品の品質の推測 [14]、ラマン、SERS、DART-TD-MS、FT-IR を使用して、2-ベンジルベンゾイミダゾール ニタゼン類似体を含まれる模造錠剤の検出 [15]、ケニアの事例研究を例に、低品質および模造アモキシシリンを検出する技術の投資収益率の比較 [16]、固体 NMR 分光法により、模造薬の同定や分析の評価 [17] など。

現地・市場調査の例

2016 年-2021 年の間で米国食品医薬品局 (FDA) による模造医薬品に対する法執行機関の監視についての調査 [18]、インターネットを介して、購入した模造 ED 治療薬の調査 [19]、ラオスにおける模造および低品質の抗生物質の蔓延に関する調査 [20]、ダークウェブ上で COVID-19 関連製品のベンダーの観察研究 [21]、インターネット上での模造処方薬購入問題に関する報道 [22]、インターネットで模造薬を購入の理由調査 [23] など。

社会の影響の例

二次医療環境における模造医薬品指令 - サプライチェーンへの影響 [24]、インドにおける模造 COVID-19 ワクチン接種の影響 [25]、低品質医薬品と模造医薬品による皮膚科学的影響 [26]、低中所得国における低品質や模造医薬品による抗菌薬耐性の要因を検討 [27]、模造抗生物質の蔓延の社会的影響 [28] など。

制度・政策の例

アフリカで低品質と模造医薬品への取り組み [29]、エクアドルを例に、世界の健康公平性へ障壁の実証 [30]、医療用医薬品販売法 [31]、ガーナにおける模造伝統薬および代替薬の蔓延に対する制度的対応の評価 [32] など。

流通対策の例

アフリカで模造 COVID-19 ワクチンの接種 [33]、ルーマニアの政治的および経済的要因による患者が模造薬を入手する原因の分析 [34] など。

薬剤師の役割の例

COVID-19 パンデミック時期に英国の薬局で模造と低品質医薬品の横断的研究 [35]、模造医薬品による薬局への影響についての薬剤師の視点 [36]。

麻薬関連の例

米国のアリゾナでヘロインと処方オピオイドが入手しにくくなり、模造フェンタニル錠剤 (「ブルース」、「ダーティ オキシス」) の広がり続ける [37]。

市民意識の例

模造医薬品に対する消費者の態度の前例に関する探索的研究 [38]。

上記に分類されないもの

公開されているファーマコビジランス

データによる模造医薬品に起因する可能性のある副作用に関連する症例の特徴の把握 [39]。アフリカの 3 つ大学の薬学生向け、低品質および模造 (SF) 医療製品に関する知識の向上 [40]

D. 考察

2022 年 3 月から 2023 年 3 月の間に PubMed に掲載された模造医薬品の記載されている論文 49 件のうち、模造医薬品による健康被害が記述された論文 1 件抽出された [4]。また、模造医薬品は健康への脅威 [4] だけではなく、社会不安など多方面に影響を及ぼしていた [24-28]。現地・市場調査では、インターネットと発展途上国において、模造医薬品の存在が多く報告されていた [19-23]。

模造医薬品による健康被害以外には、低品質医薬品による健康被害が記述された論文 1 件抽出された [5]。また、ガンビアで Maiden Pharmaceuticals Limited (ハリヤーナ州、インド) 製の 4 つの製品 (プロメタジン内用液、コフェクスマリン ベビー咳止めシロップ、マコフ ベビー咳止めシロップ、マグリップ N コールド シロップ) で 66 名の死者が出たと WHO の Medical Alert で報じていた [41]。発展途上国で低品質医薬品による健康被害が大きな社会問題であることが示された。

今回の調査結果については、模造医薬品に関する 49 件論文のうち 9 件が低品質医薬品に言及しており、模造医薬品と低品質医薬品問題が密接に関連していることが示された。低品質医薬品の問題は、模造医薬品と同様に世界的な法的規制強化が課題であることが明らかとなった。

また、模造医薬品関連のうち 5 件が COVID-19 に言及しており、感染症の拡大により模造医薬品による健康への脅威や社会的影響が強く懸念されることが明らかとなった。

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 1 件であった。

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

なし

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> (2022 年 12 月 13 日アクセス)

[2] Fake COVID vaccine distribution network dismantled after INTERPOL alert. <https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2021/Fake-COVID-vaccine-distribution-network-dismantled-after-INTERPOL-alert> (2021 年 3 月 31 日アクセス)

[3] Increased trafficking in falsified medical products due to COVID-19, says UNODC research

- <https://www.unodc.org/unodc/press/releases/2020/July/increased-trafficking-in-falsified-medical-products-due-to-covid-19--says-unodc-research.html> (2021 年 3 月 31 日アクセス)
- [4] Syrjanen R, Schumann J, Hodgson SE, Abouchedid R. From signal to alert: A cluster of exposures to counterfeit alprazolam tablets containing five novel benzodiazepines. *Emerg Med Australas.* 2023 Feb;35(1):165-167. doi: 10.1111/1742-6723.14108.
- [5] MohanaSundaram A, Padhi BK, Mohanty A, Shrestha S, Sah R. The silent epidemic of substandard and falsified medicines in low- and middle-income countries: heed lessons from the tragic deaths of children in Indonesia. *Int J Surg.* 2023 Mar 1;109(3):523-525. doi: 10.1097/JS9.000000000000059.
- [6] Mani V, Prakash M, Lai WC. Cloud-based blockchain technology to identify counterfeits. *J Cloud Comput (Heidelb).* 2022;11(1):67.
- [7] Hattori Y, Hoshi Y, Hashimoto N, Ichimura Y, Sugiura Y, Otsuka M. Algorithm and hyperparameter optimizations for hetero-device classification by near-infrared spectra of falsified and substandard amoxicillin capsules. *Anal Sci.* 2022;38(10):1261-1268.
- [8] Qiu Z, Zhao X, Liu M, Liu Y, Sun L, Ren X, Deng Y. Identification of the Origin, Authenticity and Quality of *Panax japonicus* based on a Multistrategy Platform. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2022 Aug 22.
- [9] Raimondo M, Borioni A, Prestinaci F, Sestili I, Gaudio MC. ANIR, ¹H-NMR, LC-MS and chemometrics pilot study on the origin of carvedilol drug substances: a tool for discovering falsified active pharmaceutical ingredients. *Anal Methods.* 2022;14(14):1396-1405.
- [10] Yabré M, Sakira AK, Bandé M, Goumbri BWF, Ouattara SM, Fofana S, Somé TI. Detection of Falsified Antimalarial Sulfadoxine-Pyrimethamine and Dihydroartemisinin-Piperaquine Drugs Using a Low-Cost Handheld Near-Infrared Spectrometer. *J Anal Methods Chem.* 2022;2022:5335936.
- [11] Assi S, Arafat B, Abbas I, Evans K. Evaluation of portable near-infrared spectroscopy for authentication of mRNA based COVID-19 vaccines. *PLoS One.* 2022 May 4;17(5):e0267214.
- [12] Blakey K, Thompson A, Matheson A, Griffiths A. What's in fake 'Xanax'? A dosage survey of designer benzodiazepines in counterfeit pharmaceutical tablets. *Drug Test Anal.* 2022 Mar;14(3):525-530.
- [13] Lamy FR, Daniulaityte R, Dudley S Jr. "Pressed OXY M30 Pills, Great Press, Potent, Fast Shipping!!!!": Availability of Counterfeit and Pharmaceutical Oxycodone Pills on One Major Cryptomarket. *J Psychoactive Drugs.* 2023 Feb 9;1-7. doi: 10.1080/02791072.2023.2176954
- [14] Salmon C, Salmon M, Paoletti M, Xu E, Priefer R, Rust M, Afnan A. Fake

- drugs: Using Baseline Spectral Fingerprinting and a sorting algorithm to infer quality of medications. *PLoS One*. 2023 Apr 26;18(4):e0281416. doi: 10.1371/journal.pone.0281416. eCollection 2023.
- [15] Kimani MM, Kern S, Lanzarotta A, Thatcher M, Lorenz LM, Smith SW, Collins M, Howe GW, Wetherby AE Jr. Rapid screening of 2-benzylbenzimidazole nitazene analogs in suspect counterfeit tablets using Raman, SERS, DART-TD-MS, and FT-IR. *Drug Test Anal.* 2023 May;15(5):539-550. doi: 10.1002/dta.3440. Epub 2023 Feb 5.
- [16] Syrjanen R, Greene SL, Castle JW, Di Rago M, Hodgson SE, Abouchedid R, Graudins A, Schumann JL. Non-fatal intoxications involving the novel benzodiazepine clonazolam: case series from the Emerging Drugs Network of Australia - Victoria project. *Clin Toxicol (Phila)*. 2023 Apr;61(4):290-293. doi: 10.1080/15563650.2023.2183105. Epub 2023 Mar 29.
- [17] Harwacki J, Pisklak DM, Szeleszczuk L. Solid state ¹³C NMR spectroscopy as a tool for identification of counterfeit Viagra tablets and guide for develop new identification approach of falsified product. *Int J Pharm.* 2023 Apr 5;636:122837. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.122837. Epub 2023 Mar 14.
- [18] White CM. Criminal Action Against Drug Counterfeiters: Assessment of the FDA Office of Criminal Investigation Database 2016 Through 2021. *Ann Pharmacother.* 2022;56(12):1333-1338.
- [19] Ho HMK, Xiong Z, Wong HY, Buanz A. The era of fake medicines: Investigating counterfeit medicinal products for erectile dysfunction disguised as herbal supplements. *Int J Pharm.* 2022;617:121592.
- [20] Tabernero P, Swamidoss I, Mayxay M, Khanthavong M, Phonlavong C, Vilayhong C, Sichanh C, Sengaloundeth S, Green MD, Newton PN. A random survey of the prevalence of falsified and substandard antibiotics in the Lao PDR. *J Antimicrob Chemother.* 2022 May 29;77(6):1770-1778.
- [21] Catalani V, Townshend HD, Prilutskaya M, Roman-Urrestarazu A, van Kessel R, Chilcott RP, Banayoti H, McSweeney T, Corazza O. Profiling the vendors of COVID-19 related product on the Darknet: An observational study. *Emerg Trends Drugs Addict Health.* 2023;3:100051. doi:10.1016/j.etdah.2023.100051. Epub 2023 Mar 22.
- [22] Almomani H, Patel N, Donyai P. News Media Coverage of the Problem of Purchasing Fake Prescription Medicines on the Internet: Thematic Analysis. *JMIR Form Res.* 2023 Mar 21;7:e45147. doi: 10.2196/45147.
- [23] Almomani H, Patel N, Donyai P. Reasons That Lead People to End Up Buying Fake Medicines on the Internet: Qualitative Interview Study. *JMIR Form*

Res

. 2023 Feb 16;7:e42887. doi: 10.2196/42887.

[24] Merks P, Religioni U, Pinto de Castro N, Augustynowicz A. et. Falsified Medicines Directive in a Secondary Care Environment-Impact on Supply Chain. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3276.

[25] Mukherjee D, Maskey U, Ishak A, Sarfraz Z, Sarfraz A, Jaiswal V. Fake COVID-19 vaccination in India: an emerging dilemma? *Postgrad Med J*. 2022;98(e2):e115-e116.

[26] Schwartzman GH, Dekker PK, Silverstein AS, Fontecilla NM, Norton SA. Dermatologic Consequences of Substandard, Spurious, Falsely Labeled, Falsified, and Counterfeit Medications. *Dermatol Clin*. 2022 Apr;40(2):227-236.

[27] Gulumbe BH, Adesola RO. Revisiting the blind spot of substandard and fake drugs as drivers of antimicrobial resistance in LMICs. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Feb 7;85(2):122-123. doi: 10.1097/MS9.000000000000113.

eCollection 2023 Feb.

[28] Zabala GA, Bellingham K, Vidhamaly V, Boupha P, Boutsamay K, Newton PN, Caillet C. Substandard and falsified antibiotics: neglected drivers of antimicrobial resistance? *BMJ Glob Health*. 2022 Aug;7(8):e008587.

[29] Pyzik OZ, Abubakar I. Fighting the fakes: tackling substandard and falsified medicines. *Nat Rev Dis Primers*.

2022;18;8(1):55.

[30] Yakhkind A, Lang AE, Brophy G, Tesoro E, Levasseur-Franklin KE, Maldonado N. Substandard and Falsified Medications: A Barrier to Global Health Equity Exemplified in Ecuador.

[31] Cullen C, Stephens-Utne R. Prescription Drug Marketing Act. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2022 Jun 23.

[32] Ahen F, Buabeng KO, Salo-Ahen OMH. Market violence through destructive entrepreneurship: Assessing institutional responses to the proliferation of counterfeit traditional and alternative medicines in Ghana. *Heliyon*. 2023 Feb 21;9(3):e13881. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13881. eCollection 2023 Mar.

[33] Aborode AT, Awuah WA, Talukder S, Oyeyemi AA, Nansubuga EP, Machai P, Tillewein H, Oko CI. Fake COVID-19 vaccinations in Africa. *Postgrad Med J*. 2022 May;98(1159):317-318.

[34] Nistor AL, Pisani E, Kok MO. Why falsified medicines reach patients: an analysis of political and economic factors in Romania. *BMJ Glob Health*. 2023 Feb;6(Suppl 3):e009918. doi: 10.1136/bmjgh-2022-009918.

[35] Barrett R. A cross-sectional study on substandard and falsified medicines (fake or counterfeit drugs) in UK pharmacies during the COVID-19 pandemic. *Expert Opin Drug Saf*. 2022:1-11.

[36] Dalton K, Connery C, Murphy KD,

O'Neill D. Pharmacists' views on the impact of the Falsified Medicines Directive on community pharmacies: A cross-sectional survey. *Explor Res Clin Soc Pharm.* 2022;5:100127.

[37] Daniulaityte R, Sweeney K, Ki S, Doeberling BN, Mendoza N. "They say it's fentanyl, but they honestly look like Perc 30s": Initiation and use of counterfeit fentanyl pills. *Harm Reduct J.* 2022 May 25;19(1):52.

[38] Ofori-Parku SS, Park SE. I (Don't) want to consume counterfeit medicines: exploratory study on the antecedents of consumer attitudes toward counterfeit medicines. *BMC Public Health.* 2022;22(1):1094.

[39] Pozsgai K, Szűcs G, Kónig-Péter A, Balázs O, Vajda P, Botz L, Vida RG. Analysis of pharmacovigilance databases for spontaneous reports of adverse drug reactions related to substandard and falsified medical products: A descriptive study. *Front Pharmacol.* 2022;13:964399.

[40] Heinsvig PJ, Christiansen AV, Ayoubi D, Heisel LS, Lindholst C. Do you get what you see? The illicit doping market in Denmark-An analysis of performance and image enhancing drugs seized by the police over a 1-year period. *Drug Test Anal.* 2023 Mar 18. doi: 10.1002/dta.3472. Online ahead of print.

[41] Medical Product Alert N° 6/2022: Substandard (contaminated) paediatric medicines. Substandard (contaminated) paediatric medicines identified in WHO

region of Africa

[https://www.who.int/news/item/05-10-2022-medical-product-alert-n-6-2022-substandard-\(contaminated\)-paediatric-medicines](https://www.who.int/news/item/05-10-2022-medical-product-alert-n-6-2022-substandard-(contaminated)-paediatric-medicines)

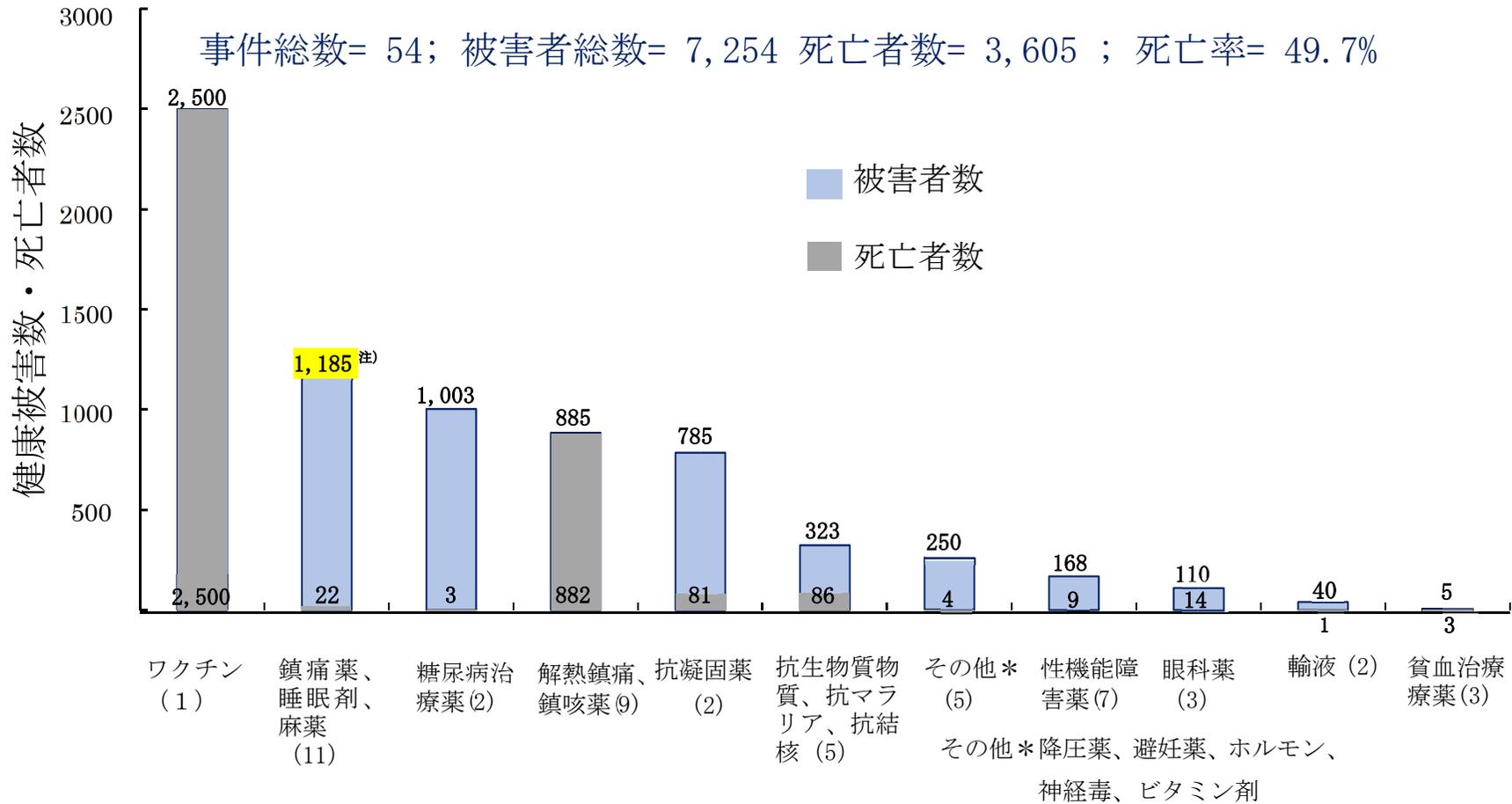


図 1 偽造医薬品の使用目的による健康被害者数分類

表1 模造薬に関する最近の文献とその内容のまとめ

年	被害内容	原因	文献
2022	オーストラリアで6人が模造ベンゾジアゼピンによる鎮静状態になり、病院で受診された。各患者の血液サンプルから5種類の新規ベンゾジアゼピンが特定された。	模造ベンゾジアゼピンの摂取	Syrjanen R, Schumann J, Hodgson SE, Abouchedid R. From signal to alert: A cluster of exposures to counterfeit alprazolam tablets containing five novel benzodiazepines. Emerg Med Australas. 2023 Feb;35(1):165-167. doi: 10.1111/1742-6723.14108. (2023年3月31日アクセス)

表2 模造薬による健康被害報告

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

					Cockburn et al., 2005; Gautam et al., 2009; Newton et al., 2006a; Reidenberg & Conner, 2001; Roger & Boateng, 2007
09	1995	ハイチ	89人以上の子供が死亡	ジェチレングリコールが混入したパラセタモールシロップ	Alfadl et al., 2013; O'Brien et al., 1998; Bonati, 2009; Alkahtani et al., 2010; Cockburn et al., 2005; Stearn, 2004; Deisingh, 2005; Hall et al., 2006; Newton et al., 2006a; Reidenberg & Conner, 2001; Roger & Boateng, 2007; CDC, 1996; Junod, 2000; Rassool, 2004; Wertheimer & Santella, 2005; Burki, 2010; Ziance, 2008; Wertheimer, 2003; Baratta et al., 2012; ten Ham, 2003
10	1995	ニジェール	2500人死亡	偽造髄膜炎ワクチン	Alfadl et al., 2013; Stearn, 2004; Rassool, 2004; Wertheimer & Santella, 2005; Burki, 2010; Ziance, 2008; Baratta et al., 2012; Mukhopadhyay, 2007; Nsimba, 2008; Wertheimer & Norris, 2009; Reynolds & McKee, 2010
11	1998	ブラジル	200人の望まない妊娠	偽造避妊薬	Stearn, 2004; Deisingh, 2005; Reidenberg & Conner, 2001; Wertheimer & Santella, 2005; Ziance, 2008; Wertheimer et al., 2003; Csillag, 1998

12	1998	インド	36 人の子供が急性腎不全に罹患し、そのうち 33 人死亡	ジェチレングリコールで汚染された咳去痰薬	Bonati, 2009; Alkahtani, et al., 2010; Cockburn et al., 2005; Gautam et al., 2009; Deisingh, 2005; Hellstrom, 2011; Hall et al., 2006; Newton et al., 2006a; Reidenberg & Conner, 2001; Roger & Boateng, 2007; Rassool, 2004; Mukhopadhyay, 2007; Kumar, 2001; Singh et al., 1998; Hari et al., 2006
13	1998	ブラジル	7 人死亡	偽造抗がん薬	Reidenberg & Conner, 2001; Csillag, 1998
14	1998	ロシア	1000 人入院	偽造インスリン	Ziance, 2008
15	1999	カンボジア	30 人死亡	スファドキシシ - ピリメタミンで偽造したアルテスネート	Roger & Boateng, 2007; Rassool, 2004; Mukhopadhyay, 2007
16	1999	米国	17 名死亡、254 人に副作用	偽造ゲンタマイシン	Moken, 2003
17	2001	米国	7 州で数人の患者が組織腫脹または皮膚発疹を発症	偽造成長ホルモン注射投与	Editorial, 2001
18	2002	米国	16 歳の少年が痛みを伴う痙攣を発症	非常に少量のエボジェンしか含まない薬剤の注射	Dooley et al., 2010
19	2002	米国	1 人の女性がん患者死亡	表示規格の 1/20 のエポエチンアルファしか含まない薬剤投与	Lawler, 2009
20	2004	ナイジェリア	3 病院が副作用報告	微生物で汚染された輸液	Garuba et al., 2009
21	2004	カナダ	4 人死亡	タルクを圧縮して作られた偽造ノルバスク摂取による心臓発作と脳卒中	Teichman, 2007
22	2004	アルゼンチン	2 人の女性が死亡、1 人は 26 週の未熟児を出産	鉄剤の注射	Stoneman et al., 2011
23	2005	米国	男性 5 人死亡	含有量の多い偽造デキストロメトルファン摂取	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; Atemnkeng 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; Alfadl et al., 2013; Reynolds & McKee, 2010; Seiter, 2009; Marini et al., 2010
28	2007	カナダ	58歳の女性が死亡	インターネットで購入した致死量の15倍量のアルミニウムを含むイレノール	Teichman, 2007; Cheng &, Shaughnessy, 2008; Jackson et al., 2012
29	2007	香港	10人の非糖尿病患者が低血糖により入院、1人の死亡、1人がICUで治療	グリベンクラミドを含有する勃起不全のための生薬。(黄色のカプセルは假偉哥とラベルされ、赤/ピンクのカプセルは「南原」と名付けられている)	Kao et al., 2009
30	2008	中国	12人の患者死亡	溶媒としてジエチレングリコールを用いて製造されたアルミリリシン	Alkahtani et al., 2010; Lin et al., 2008
31	2008	米国	81人の死亡を含む785人に有害事象	過硫酸化コンドロイチン硫酸で汚染された偽造ヘパリン	Alfadl et al., 2013; Editorial, 2008; Lewis, 2009; Labadie, 2012
32	2008	シンガポール	150人の患者が入院し、7人が昏睡状態となり4人死亡	3種類のハーブ製剤とシルデナフィルを含む偽造シアリス(タダラフィル)	Hellstrom, 2011; Kao et al., 2009; Sugita & Miyakawa, 2010; WHO, 2010; Liang & Mackey, 2012
33	2008	ノルウェー	44人が中毒	スコボラミンを含有する偽造フルニトラゼパム錠	Vallernes 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	シルデナフィールを含む漢方薬	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®による治療	Rashid et al., 2018

48	2019	米国	米国の若年成人が反応しなくなり、精神状態の変化および呼吸困難となった	麻薬である U-47700 を含む偽造 Xanax (crushed Xanax とと思われる) の過剰摂取	Chapman BP et al., 2021
49	2019	米国	6 人のティーンエイジャーが不明瞭な発話、混乱、および軽度の呼吸抑制等	違法に入手した偽造フルアルプラゾラムの摂取	Blumenberg et al., 2020
50	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
51	2021	米国	重度の横紋筋融解症による劇症腎不全	偽造オキシコドンの摂取	Maheshwari et al., 2021
52	2022	オーストラリア	鎮静状態になり、病院で受診された。	偽造ベンゾジアゼピンの摂取	Syrjanen R, et al., 2022
52	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
53	不明	英国	男性 1 人が急性鉛中毒	勃起不全のための偽造アーユルヴェーダ薬 (Kamagra)	Barber & Jacyna, 2011
54	不明	日本	39 歳男性が低血糖	極めて大量のグリベンクラミドと少量のシルデナフィルを含む精力剤	Kuramoto et al., 2015

参考文献

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

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

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

Arens AM, van Wijk XM, Vo KT, Lynch KL, Wu AH, Smollin CG. Adverse Effects From

Counterfeit Alprazolam Tablets. JAMA internal medicine. 2016 Oct 01;176(10):1554-5.

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

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

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

Blumenberg A, Hughes A, Reckers A, Ellison R, Gerona R, Flualprazolam: Report of an Outbreak of a New Psychoactive Substance in Adolescents. Pediatrics. 2020 Jul;146(1)

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*. 2021 Sep 1;37(9):e579-e580.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kao SL, Chan CL, Tan B, Lim CC, Dalan R, Gardner D, et al. An unusual outbreak of hypoglycemia. *The New England journal of medicine*. 2009 Feb 12;360(7):734-6.
Kelesidis T, Falagas ME. Substandard/Counterfeit Antimicrobial Drugs. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Apr;28(2):443-64.

Kumar A. Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, Haryana, India, 1998. *Bulletin*

of the World Health Organization. 2001;79(7):686.

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

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

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

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

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

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

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

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

Maheshwari M, Athiraman H. "Speedballing" to Severe Rhabdomyolysis and Hemodialysis in a 27-Year-Old Male. *Cureus.* 2021 Dec 24;13(12):e20667.

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 Eijdsden 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.

Syrjanen R, Schumann J, Hodgson SE, Abouchdid R. From signal to alert: A cluster of exposures to counterfeit alprazolam tablets containing five novel benzodiazepines. *Emerg Med Australas*. 2023 Feb;35(1):165-167. doi: 10.1111/1742-6723.14108.

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
令和4年度 分担研究報告書

個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査

分担研究者 Mohammad Sofiqur Rahman (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附属 AI ホスピタル・
マクロシグナルダイナミクス研究開発センター)
Zhu Shu (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 松下 良 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

研究要旨

【目的】

現在、COVID-19 感染症により海外で COVID-19 の治療薬、消毒薬、医療用マスク、ワクチンの偽造医薬品が広がっている。インターネットを介して我が国に個人輸入される医薬品について、偽造医薬品の存在が報告されたが、COVID-19 治療薬についての調査は当グループによるデキサメタゾンのみであり、十分把握されていない。本研究では、イベルメクチン錠について、その真正性や品質を明らかにするため、インターネット上の個人輸入代行サイトを介して試買調査を行った。

【方法】

2022年7月1日から2022年8月23日、個人輸入代行サイトを介してイベルメクチン3mg錠を購入した。注文サイトについて、記載事項を観察した。入手製品について、外観観察と真正性調査および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析による定性と定量分析を行った。

【結果・考察】

イベルメクチン3mg錠を広告する個人輸入代行サイト(9サイト)から、13サンプルを入手した。注文した9サイトのうち、該当製品がCOVID-19治療薬と記載されたうえで広告されていたサイトが6サイトあったほか、5サイトでは口コミ、カスタマーレビューで触れていた。サイト観察の結果、製品の用法・用量、安全性等に関する情報を提供しているのは8サイト(89%)あった。外観観察の結果、表示のない透明プラスチックケースに入っていたサンプルが存在するなど、包装に問題のあるサンプルが見つかった。処方箋医薬品であるイベルメクチン錠について、発注時に処方箋の提示を求められたことは皆無だった。また送付された3サンプルには添付文書や説明書がなかったので、服用方法や注意事項が購入者に伝えられないことによる不適正使用や有害事象の発生などが懸念される。個人輸入のイ

ベルメクチン 3mg 錠 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、高価だった。真正性調査では、製造販売業者から回答が得られた 8 サンプル (62%) がすべて真正品であった。回答が得られなかった 5 サンプル (38%) は真正性不明であった。含量試験の結果、2 サンプル (15%) が不適合となった。溶出試験の結果、3 サンプルが不適合となった。インターネットを介した個人輸入では、日本国内の正規医療機関で入手するより費用は掛かる上に、COVID-19 流行時期に日本人の個人輸入を助長し、不適正使用による健康被害につながる可能性がある。イベルメクチン製剤の個人輸入は、極力避けるべきと思われる。

【結論】

本研究でイベルメクチン錠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

COVID-19 による感染症は世界中に広がった。2022 年 11 月 20 日の時点で、世界中で 6 億 3,400 万人の感染者数と 660 万人の死亡者数が報告されていた¹⁾。パンデミックが公衆の危機を引き起こし、世界の医療資源に多大な負担がかかっていることは明らかになった。この巨大な脅威に直面し、低品質医薬品、偽造医薬品の急増に警鐘が鳴らされている。

流行初期から、予防用のマスクや个人防护具、消毒薬、検査キットの偽造品が存在することが報告されていた²⁻⁵⁾。その後、COVID-19 に対する治療薬候補としてクロロキンとヒドロキシクロロキンが政治家やメディアにより注目された。供給不足の状況により、アフリカで偽造クロロキンが発見された⁶⁾。COVID-19 ワクチンの登場により、ナイジェリア、メキシコ、アフリカ、中国、インドで偽造 COVID-19 ワクチンが流通していると報告された⁷⁻¹¹⁾。偽造医薬品はインターネットを通じ世界規模で流通しており、国連薬物犯罪事務所は COVID-19 パンデミック下で偽造製品の流通が拡大し

ていると発表した¹²⁾。

イベルメクチンはマクロライドに分類される抗寄生虫薬である。世界保健機関 (WHO) の必須医薬品リストに、腸管用駆虫薬、抗フィラリア薬、外部寄生虫感染症の治療薬として掲載されており¹³⁾、日本では 2002 年に腸管糞線虫症、2006 年に疥癬の内服薬として承認された¹⁴⁾。パンデミックの発生に伴い、イベルメクチンが新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の増殖を抑制することが報告され、COVID-19 の治療に応用できる可能性が示唆された¹⁵⁾。一方、世界保健機関 (WHO) やアメリカ国立衛生研究所 (NIH)、アメリカ食品医薬品局 (FDA)、欧州医薬品庁 (EMA) など世界の主要な保健機関は、臨床試験以外で COVID-19 の予防・治療としてイベルメクチンを使用しないよう勧告した¹⁶⁻¹⁹⁾。しかし、インターネット上で予防や治療に有効であるとの誤った情報が広く流布され、一般市民の間でこの薬の認知度が高まった。

また、COVID-19 禍で在宅時間が増えるなどの原因で、オンラインショッピングの利用者が増加した²⁰⁾。同様に、消費者がインターネットを介して偽造 COVID-19 治療薬

やワクチンを購入する可能性がある。

我々は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、令和18年以降偽造医薬品/低品質医薬品の存在を報告してきた。COVID-19治療薬についても、令和2年度からCOVID-19治療薬とされた医薬品の取扱い状況の調査を実施した。その結果からCOVID-19治療薬とされた20種類の医薬品のうち、個人輸入代行サイトでの発注可能サイト数がデキサメタゾン（令和3年度の調査対象）に次いで13と最多であったイベルメクチン3mg製剤について、保健衛生上の観点より調査することとした。（数値2022年3月現在）

A-2. 目的

本研究では、インターネット上に流通する広域スペクトル抗寄生虫薬イベルメクチン製剤を試買し、真正性や品質を調査した。

B. 研究方法

B-1. 製品の購入

B-1-1. COVID-19治療薬の個人輸入代行サイトの調査

調査対象製品はCOVID-19に対する治療薬候補に挙がっている主な医薬品レムデシビル、デキサメタゾン、バリシチニブ、カシリビマブ（遺伝子組換え）/イムデビマブ（遺伝子組換え）、ソトロビマブ、モルヌピラビル、ニルマトレルビル/リトナビル、トシリズマブ、チキサゲビマブ・シルガビマブ、ファビピラビル、ロビナビル・リトナビル、ネルフィナビル、セファランチン、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、イベルメクチン、シクレソニド、トシリズマブ、ナファモスタットメシル酸塩、エンシトレルビルの計20

となった。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。検索ワード「成分名 or 商品名 個人輸入」を用いて日本語サイトを検索した。これらの検索式で出てきたサイトすべてを調査対象となった。検索期間2022年3月1日-2022年9月16日であった。

B-1-2. 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「イベルメクチン 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、購入可能であった全サイトを購入対象サイトとした。

B-1-3. 購入対象製品

海外承認規格はイベルメクチン錠3mg、6mg、12mgの3種類である。

国内承認規格はイベルメクチン錠3mgなので、購入する規格を3mg製剤とした。

試買対象1製品あたりの購入錠数は56錠以上の最小注文単位とした。試買は、2022年7月1日から2022年8月23日の間に行った。

B-1-4. サンプルコードの定義

購入した製品を購入対象サイト、規格、包装、発送国、入手錠数で区別してサンプルコードを付した。同一サイトで購入した製品であり、同一郵便で届き、ロット番号と有効期限が同じものを1サンプルとみなした。

サンプルコード例：13 I -B2 II --TWIII-8IV

- I. サンプル番号
- II. 包装 (B, ボックスタイプ、タイプ1、タイプ2、タイプ3、タイプ4とタイプ5がある；)

III. 発送国 (IN, インド ; TW, 台湾)

IV. 入手錠数

B-2. 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表示を、特定商取引法の通信販売に規定する必要項目について観察し、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、処方箋医薬品、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-3. 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、使用期限、ロット番号
- 4) 処方箋医薬品の記載
- 5) 添付文書の有無および記載言語

6) 日本語説明書の有無

7) 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（外観）は写真として保存した。

B-4. 真正性調査

B-4-1. 製造販売業者への真正性調査

それぞれの製造販売業者へ、2022年9月13日にEメールを利用してサンプルの外観写真と質問票を送付した。

質問票には、外観観察の結果に基づき、製品名、製造日、使用期限、外箱の記載等の真正性や製造会社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、偽造品対策に関する質問を記載した。

B-4-2. 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、製造販売業者及び入手製品の許可の状況を確認するために合法性調査を行った。2022年10月26日にEメールを利用して質問票を送付した。質問票には、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などにかんする質問を記載した。

B-4-3. 発送国と発送業者の実態調査

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

2022年10月25日にEメールを利用して質問票を送付した。質問票には発送された製品の製造販売の承認の有無、発送業者の許可の有無、過去の偽造医薬品の有無に関する質問を記載した。

B-5. 正規品の入手

正規品として、イベルメクチン錠 3mg 日本市販品を用いた。

B-6. 錠剤の定性・定量分析

HPLC 分析条件：

Column: 4.6-mm*10-cm 5- μ m column
(phenomenex Gemini-NX 5- μ m C18 110A
P/N 00F-4454-E0)

Detection: 245nm

Flow rate: 1.2mL/min

Run time: 15min

Oven: 30°C

Injection volume: 20ul

Mobile Phase: acetonitrile, methanol and water
(53:35:12)

この条件下で、個人輸入イベルメクチン製剤について、主成分であるイベルメクチンの定性と定量を行った (21)。

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 90-110%に当てはまらないものを品質不良であるとした (11)。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-7. 溶出試験

溶出条件:

Medium- 0.01M リン酸緩衝液、pH 7、
0.5%ドデシル硫酸ナトリウムと 1 M 一塩基

性リン酸ナトリウム一水和物、水酸化ナトリウムで pH を調整。

Apparatus:2 (パドル) :50 回転。

溶解時間:45 分

溶出試験は、USP 2018 に記載の試験法に 1st stage では 6 錠の個々の溶出率が Q+5% (Ivermectin, Q=80%) 以上であれば適合とした (21)。

C. 結果

C-1. COVID-19 治療薬の個人輸入代行サイトの調査

2022 年 3 月 1 日から COVID-19 治療薬とされた医薬品の取扱い状況を調査した全 20 医薬品のうち、15 医薬品が個人輸入代行サイトで販売されていた (Table 1)。2022 年 3 月に、デキサメタゾンに次いで、最も発注可能サイト数の多いイベルメクチン錠を試買研究対象とした。

C-2. イベルメクチン製品の入手

検索エンジン Google Japan において、検索ワード「イベルメクチン□個人輸入」を用いて日本語サイトを検索した結果、9 サイト (16 サンプル) がヒットし (2022 年 4 月現在)、そのうち、注文可能であった個人輸入代行サイト (9 サイト) から、イベルメクチン 3mg 製剤 13 サンプルを入手した。入手製品の概要を Table 2 に示した。

本品は我が国では処方箋薬だが製品を注文した際に、いずれのサイトにおいても、処方箋の提示を要求されることはなかった。

C-3. 注文サイト

注文した 9 サイトのうち、該当製品が COVID-19 治療薬と記載されたうえで広告

されていたサイトが6サイトあった。また、9サイト中の5サイトでは広告されていなくても、購入者によるCOVID-19関連の口コミ・カスタマーレビューの記載があった。治療薬であることを期待させたり、期待して、販売・購入しているサイトは9サイト中6サイト(67%)があった。

注文サイトにおける特定商取引法関連の記載項目についてTable 3に示す。代表者氏名又は責任者氏名が記載されていたのは8サイト(99.0%)、事業者名称又は氏名が記載されていたのは8サイト(99.0%)、住所が記載されていたのは8サイト(99.0%)、電話番号が記載されていたのは9サイト(100.0%)、販売価格が記載されていたのは9サイト(100.0%)、送料が記載されていたのは9サイト(100.0%)、代金の支払い時期が記載されていたサイトは9サイト(100.0%)、製品の引渡時期が記載されていたサイトは9サイト(100.0%)、代金の支払い方法が記載されていたのは9サイト(100.0%)、返品の特約に関する事項が記載されていたサイトは9サイト(100.0%)であった。

また、薬機法及び健康関連の記載項目についてTable 4に示す。医薬品に関する医師や薬剤師への相談を勧奨する記載は、全9サイト中8サイト(99.0%)で確認された。個人輸入に関する記載は9サイト(100.0%)で確認された。個人輸入できる数量に制限があることを記載していたサイトは9サイト(100.0%)であった。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として、医薬品の製品名は、すべてのサイトで記載されていた(100%)。製品を明らかに判別できる写真が8サイト(99.0%)

で掲載されていた。さらに、用法・用量、効能・効果および副作用について記載していたサイトは、それぞれ8サイト(99.0%)、8サイト(99.0%)および8サイト(99.0%)であった。

C-4. 製品の外観

入手製品の製造会社、製造国、および発送国について、Table 2に示した。本研究で入手できたイベルメクチン製品のうち最多は、オランダで製造されたMerck Sharp & Dohme製 Stromectol[®] 3mg Tabletであった。計7サンプル、それらの発送国は、すべて台湾であった。二番目に多かったのは、インドで製造されたJohnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.製 Ivermectin Tablet USP 3mg IVERJOHN-3であった。計3サンプル、それらの発送国はインドと台湾であった。三番目は、フランスで製造されたLaboratoire arrow製 Ivermectine arrow lab[®] 3mgであった。計2サンプル、それらの発送国は、すべて台湾であった。その他に入手できた1サンプルは、インドで製造されたHealing Pharma India Private Limited製 Ivermectin tablets USP 3mg Inerheal3で、発送国はインドであった。入手製品の包装形態を確認した結果、13サンプル中で12サンプルは未開封の製品ボックスに入った状態で届いた(Figure 1, ボトルタイプ1、Figure 2, ボトルタイプ2、Figure 3, ボトルタイプ3、Figure 4, ボトルタイプ4)。1サンプル(No.9-B5-IN-50)は、注文サイトにおいて、製品ボックスの画像は掲載されていたが、実際には、透明のプラスチックケースに入れられた状態で届いた(Figure 5)。ケース中でのPTPシートはJohnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.製 Ivermectin Tablet

USP 3mg IVERJOHN-3 であった。
製造年月日、有効使用期限、ロット番号を確認したところ、それらの記載が確認された。製品入手時に、包装に記載された使用期限を超過しているサンプルはなかった。添付文書の有無を確認したところ、13 サンプル中で 3 サンプルに添付文書が同梱されていなかった。用法・用量について、全てのサンプルの包装箱/PTP シートに Dosage: as directed by the physician /doctor の記載があった。

発送形態としては、いずれのサンプルも、厚紙箱に梱包された状態で、国際書留郵便で届いた。税関申告記載内容を Table 5 に示した。税関申告に記載された内容は「Gift」、
「Sale of Goods」および「Stromectol Tab 3MG (4's)」で、それぞれ 7 サンプル、2 サンプルおよび 1 サンプルであった。また、税関申告に何も記載していないサンプルは 1 つであった。

C-5. 製品の価格

イベルメクチン錠価格について、イベルメクチン 3mg 製剤 1 錠あたりの薬価は、日本市販品 (Stromectol[®]3mg 錠) 632.9 円/錠であった。国内で正規に入手すれば、保険を用いて 3 割負担ですむので、さらに安く手に入れる。今回入手したイベルメクチン 3mg 錠の平均価格は、789±520 円/錠であった。また、その中で個人輸入品 Stromectol[®]3mg 錠 (Figure 1, ボックスタイプ 1) の平均価格は一番高く、1183±195 円/錠であった。個人輸入品 Ivermectine arrow lab[®] 3mg 錠 (Figure 2, ボックスタイプ 2) の平均価格は二番目に高く、798 円/錠であった。個人輸入品 Ivermectin tablets USP 3mg Inerheal

(Figure 3, ボックスタイプ 3) と IVERMECTIN TABLET USP 3mg IVERJOHN-3 (Figure 4, ボックスタイプ 4; Figure 5, 透明プラスチックケース製品) の平均価格は 80 と 98±20 円であった。

個人輸入により入手した先発品 Stromectol[®] 3mg 製剤とフランス製の後発品 Ivermectine arrow lab[®] 3mg の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、高かった。個人輸入により入手したインド製の後発品 Ivermectin tablets USP 3mg Inerheal と IVERMECTIN TABLET USP 3mg IVERJOHN-3 の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、安価だった。(Figure 6)。

C-6. 真正性調査

C-6-1 入手製品の真正性

4 つの製造販売元のうちに、イベルメクチン先発品 Stromectol[®]を製造している Merck & Co., Inc. から 2023 年 3 月 17 日付で「8 サンプルはすべて真正品でした」との回答を得た。

他の 3 つの製造販売元には、2022 年 10 月 25 日に一度催促を行い、今まで回答なかった。5 サンプルが真正性不明であることが明らかとなった。

C-6-2 製造国への合法性調査

入手した製品の一次包装に記載されている製造販売業者の住所であるインドとフランスおよびオランダの薬事規当局に質問票を送付した。すべての製造国からは返答がなく、催促をしたが、回答は得られていない。

C-6-3 発送国と発送業者の実態調査

発送業者の所在国である、香港と台湾およびインドの薬事規制当局に対して質問票を

送付した。香港と台湾からは、質問票に対する回答は得られていないが、香港当局の Web ページ URL (https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/consumer/licensed_drug_dealers/index.html) と台湾当局の Web ページ URL (<https://www.fda.gov.tw/TC/index.aspx>) を入手した。香港の薬事規制当局である「List of licensed Wholesale Dealers」の web ページ上において発送業者の登録があることが確認された。台湾の薬事規制当局である「薬商薬廠資料查詢」web ページ上において発送業者の登録がないことが確認された。インドは返答がなく、催促をしたが、回答は得られていない。

C-7. 成分含量

入手した製品について、HPLC を用いて成分含量を測定した結果を Table 6 と Table 7 に示す。

含量試験と含量均一性試験は 10 サンプル (76.9%) が適合となり、2 サンプル (15.3%) が不適合となった。不適合なサンプル 9-B5-IN-50 と 12-B3-TW-50 の含量はそれぞれ、 $83.06 \pm 5.4\%$ 、 $80.7 \pm 3.8\%$ であった。AV 値はそれぞれ、28.1、26.9 であった。

C-8. 溶出挙動

入手した製品の溶出率を測定した結果を Table 6 と Table 8 に示した。溶出試験は 9 サンプル (70%) が適合となり、3 サンプル (23%) 不適合となった。不適合な 3 サンプル 5-B3-IN-100、9-B5-IN-50、12-B3-TW-50 の溶出率はそれぞれ、76.0%、76.6%、64.9% であった。

D. 考察

COVID-19 治療薬の個人輸入代行サイトの調査の結果より、インターネットでは、COVID-19 関連医薬品が販売されたことが判明した。また、COVID-19 関連医薬品のサイト数や製品数の販売情報は 2022 年 9 月現在、以前と比べると、増加していた。これらは、インターネットを通じて COVID-19 関連の医療製品を購入する人々の需要が徐々に増加している可能性があることを示していた。品質と真正性が明らかにされていないため、消費者が安易に個人輸入を行わないよう、さらに情報提供や注意喚起をする必要がある。また、インターネット上で COVID-19 関連医薬品の真正性と品質を明らかにする必要があると考えられる。

本研究では、4 製品 13 サンプルのイベルメクチン製剤を個人輸入により入手した (Table 1)。今回、製品検索時に入手可能であったイベルメクチン 3mg 製品すべてを購入したが、そのほとんどが同じ製品であった。最も多く入手した製品は、オランダで製造された Merck Sharp & Dohme 製 Stromectol[®] 3mg Tablet であり、それらの発送元はすべて同じであった。異なるサイトから注文したにも関わらず、同じ発送元から届いたことから、当該製品の在庫を管理している業者や場所は限られている可能性が示唆された。

個人輸入代行サイトのロコミ・カスタマーレビューからは、購入者の中には COVID-19 の治療効果を期待して購入した者もあり、COVID-19 がイベルメクチンの個人輸入を後押ししたことが明らかになった。サイト観察において、責任者名と事業者名は 89% のサイト、事業者に対して住所、電話番号、

販売価格などの情報は 89-100%の記載があり、情報の提供は概ね良好であると考えられる。すべてのサイトに製品写真や製品名が掲載されており、そのうち 9 割では用法や安全性について情報提供されていたことが明らかになった。

製品の外観を観察した結果、IVERMECTIN TABLET USP 3mg IVERJOHN-3 という製品は 3 サンプルを入手したが、2 サンプルはボックス (Figure 4) に入り、1 サンプルは透明プラスチックケースに入っていた (Figure 5)。即ち、この 3 サンプルは同じ製造会社だが、うち 1 サンプルの 2 次包装が無表示の透明プラスチックケースだった。他の 2 サンプルと同じ製造会社の製品か、製造業者による確認を待っている。

医師や薬剤師の指導なく個人輸入代行業者を介して医薬品を入手した消費者が、医薬品を服用するにあたり製品の添付文書や説明書を参考にすることが考えられる。しかし、今回入手した 13 サンプル中 3 サンプルは添付文書や説明書がなく、用法用量については薬剤の包装箱/瓶上の指示は Dosage : as directed by the physician のようであり、具体的な指示はなかった。従って、服用方法が使用者に伝えらずに、不適正使用を招く恐れがある。イベルメクチンは、重大な副作用 (頻度不明) として、中毒性表皮壊死融解症、Toxic Epidermal Necrolysis、TEN、皮膚粘膜眼症候群、Stevens-Johnson 症候群、肝機能障害、黄疸等を引き起こすことが知られている。また、偽造品や低品質製品を服用した場合には、期待した効果が得られない可能性や予期しない有害事象が発生する可能性もある。特に COVID-19 が感染拡大

している時期であり、健康被害を回避するためにも、イベルメクチンの濫用を抑止するための方策が必要である。

Table5 に示したように、発送業者が税関申告に記載した内容で、製品名を記載していたものは一つしかなかった。郵便物に何も記載なし、または「Sale of Goods」と「Gift」の記載から、内容物が医薬品であると判断するのは困難であった。本来税関で受けるべき検査を受けずに通過してしまった可能性も考えられる。

個人輸入イベルメクチン 3mg 製剤の先発品とフランス製の後発品 1錠あたりの価格は、日本の薬価よりも高価であり、日本の正規医療機関を通じて入手した場合と比べて、費用面でメリットがあるとは考えにくい。それに対して、今回入手したインド製の二つ後発品の価格と日本薬価に比べると、個人輸入を利用して購入したインド製イベルメクチン後発品の方が安く入手できることが示された。また、いずれの日本語サイトでも、製品購入の際に処方箋を要求されなかった。現在、COVID-19 が感染拡大している時期に、このことは日本人の個人輸入を助長し、間違った使用方法による健康被害につながる可能性がある。

品質試験において、2 サンプル (9-B5-IN-50、12-B3-TW-50) が含量と含量均一性に問題のある可能性が示唆された。溶出性に問題のあるサンプルも 3 つ (9-B5-IN-50、12-B3-TW-50、5-B3-IN-100) があった。また、含量や溶出性の品質に問題があった 3 つサンプルにはすべてインドの製造会社「Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.」で製造されたものであった。インドの製造会社「Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.」に製造された製品

に潜在的な品質問題があることを示していた。この「Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.」という製造会社については、もっと詳細な調査を行うことが必要だと考えられる。

E. 結論

本研究において、インド製品に安価だが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。個人輸入代行業者や発送業者による違法な販売を行わせないための監視が重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 参考文献

- 1) WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 23 November 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-november-2022>
- 2) Lam SC, et al. Global risk to the community and clinical setting: Flocking of fake masks and protective gears during the COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*.48(8):964-965,2020.
- 3)Jairoun AA, Al-Hemyariss, Shahwan M, et al. Scale validation for the identification of falsified hand sanitizer: public and regulatory authorities perspectives from United Arab Emirates. *BMC Public Health*.20:1595,2020

4) Newton PN, et al. COVID-19 and risks to the supply and quality of tests, drugs, and vaccines. *Lancet Glob Health*. 8(6):754-755,2020.

5) Medical Product Alert N ° 3/2020: Falsified medical products that claim to prevent, detect, treat or cure COVID-19.

<https://www.who.int/news/item/31-03-2020-medical-product-alert-n-3-2020> (Accessed 22 March 2022)

6) Gnegel G, Hauk C, Neci R, et al. Identification of Falsified Chloroquine Tablets in Africa at the Time of the COVID-19 Pandemic. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 103(1): 73-76, 2020.

7) Safety of Covid Vaccines: What Nafdac Wants The Public To Know. <https://www.nafdac.gov.ng/safety-of-covid-vaccines-what-nafdac-wants-the-public-to-know/> (Accessed 22 March 2022)

8) Medical Product Alert No 2/2021, Falsified Covid-19 Vaccine BNT162b2 identified in WHO region of the Americas. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/substandard-and-falsified/n2_2021_falsified-bnt162b21_en.pdf?sfvrsn=5c1f54ec_8 (Accessed 22 March 2022)

9)Aborode AT, Awuah WA, Talukder S.et al. Fake COVID-19 vaccinations in Africa. *Postgrad Med J*. 98(1159):317-318.2022

10) Mukherjee D, Maskey U, Ishak A, et al. Fake COVID-19 vaccination in India: an emerging dilemma? *Postgrad Med J*.postgradmedj-2021-141003. 2021

11)INTERPOL. Fake COVID vaccine

- distribution network dismantled after INTERPOL alert. 2021. <https://www.interpol.int/en/News-and-Events/News/2021/Fake-COVID-vaccine-distribution-network-dismantled-after-INTERPOL-alert> (Accessed 30 November 2022).
- 12) Covid-19-related Trafficking of Medical Products as a Threat to Public Health. United Nations Office on Drug and Crime. 2020. https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/covid/COVID-19_research_brief_trafficking_medical_products.pdf (Accessed 22 March 2022)
- 13) WHO. World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. (2019). WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (Accessed 30 November 2022).
- 14) 疥癬診療ガイドライン(第2版)2007年. 日本皮膚科学会. 2021年9月25日.
- 15) The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro”. *Antiviral Research* 178: 104787. 2020. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787.
- 16) FDA. Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>(Accessed 30 November 2022).
- 17) WHO. WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>(Accessed 30 November 2022).
- 18) EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>(Accessed 30 November 2022).
- 19) National Institutes of Health. Covid-19 Treatment Guidelines. Table 4c. Ivermectin: Selected Clinical Data. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/ivermectin-data/>(Accessed 30 November 2022).
- 20) 総務省. コロナ禍で拡大したデジタル活用: オンライン消費の増加. 令和3年版情報通信白書. <https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/r03/html/nd121310.html>(Accessed 30 November 2022).
- 21) U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 41, NF 36. Volume 1, 2018.

Table 1. COVID-19 関連医薬品の掲載状況

No.	成分名（一般名）	商品名（先発品）	個人輸入代行サイト数		販売製品数	
			2022.3.1	2022.9.16	2022.3.1	2022.9.16
検索時間（年.月.日）						
1	レムデシビル	ベクルリー	1	1	1	1
2	デキサメタゾン	デカドロン	35	33	48	46
3	バリシチニブ	オルミエント	5	10	7	12
4	カシリビマブ（遺伝子組換え）/イムデビマブ（遺伝子組換え）	ロナプリーブ™ 点滴静注セット 300、同 1332	0	0	-	-
5	ソトロビマブ	ゼビュディ点滴静注液	0	0	-	-
6	モルヌピラビル	ラゲブリオ	8	21	11	26
7	ニルマトレルビル/リトナビル	パクスロビド	0	0	-	-
8	トシリズマブ	アクテムラ点滴静注液	0	1	-	5
9	チキサゲビマブ・シルガビマブ	エバシエルド筋注セット	0	0	-	-
10	ファビピラビル	アビガン	10	11	11	12
11	ロビナビル、リトナビル	カレトラ	13	13	22	24
12	ネルフィナビル	ビラセプト	2	2	6	6
13	セファランチン	セファランチン	6	7	6	7
14	ヒドロキシクロロキン	プラケニル	24	22	25	23
15	クロロキン	国内未承認	4	5	5	6
16	イベルメクチン	ストロメクトール	28	28	45	40
17	シクレソニド	オルベスコ	21	19	25	22
18	トシリズマブ	アクテムラ	1	1	4	5
19	ナファモスタットメシル酸塩	フサン	1	1	2	2
20	エンシトレルビル	ゾコーバ錠	0	0	-	-

Table 2. 購入製品の概要

No.	サンプルコード	サイトコード	製品名	製造業者	製造国	包装形態	発送国	添付文書	処方箋医薬品
1	1-B1-TW-60	1	Stromectol [®]	MSD	オランダ	ボックス	台湾	あり	Yes
2	2-B1-TW-12	2	Stromectol [®]	MSD	オランダ	ボックス	台湾	あり	Yes
3	3-B1-TW-52	3	Stromectol [®]	MSD	オランダ	ボックス	台湾	あり	Yes
4	3-B1-TW-4	3	Stromectol [®]	MSD	オランダ	ボックス	台湾	あり	Yes
5	4-B2-IN-100	4	Ivermectin tablets USP3mg Iverheal 3	Healing Pharma India Pvt. ltd.	インド	ボックス	インド	あり	Yes
6	5-B3-IN-100	4	Ivermectin Tablet Usp IVERJOHN-3	Johnlee Pharmaceutical Pvt Ltd	インド	ボックス	インド	なし	Yes
7	6-B1-HK-52	5	Stromectol [®]	MSD	オランダ	ボックス	香港	あり	Yes
8	7-B1-TW-52	6	Stromectol [®]	MSD	オランダ	ボックス	台湾	あり	Yes
9	8-B4-TW-52	6	Ivermectine arrow lab [®]	Arrow Generiques	フランス	ボックス	台湾	あり	Yes
10	9-B5-IN-50	7	Ivermectin Tablet Usp IVERJOHN-3	Johnlee Pharmaceutical Pvt Ltd	インド	透明プラスチック ケース	インド	なし	Yes
11	10-B4-TW-52	8	Ivermectine arrow lab [®]	Arrow Generiques	フランス	ボックス	台湾	あり	Yes
12	11-B1-TW-52	8	Stromectol [®]	MSD	オランダ	ボックス	台湾	あり	Yes
13	12-B3-TW-50	9	Ivermectin Tablet Usp IVERJOHN-3	Johnlee Pharmaceutical Pvt Ltd	インド	ボックス	台湾	なし	Yes

Table 3. 試買対象サイトにおける特定商取引法に係る項目の表示状況

必要表示項目	サイト数 (n=9)		表示率 (%)
	表示あり	表示なし	
1) 代表者氏名又は責任者氏名	8	1	89
2) 事業者名称又は氏名	8	1	89
3) 住所	8	1	89
4) 電話番号	9	0	100
5) 販売価格	9	0	100
6) 送料	9	0	100
7) 代金の支払時期	9	0	100
8) 製品の引渡時期	9	0	100
9) 代金の支払方法	9	0	100
10) 返品の特約に関する事項	9	0	100

Table 4. 試買対象サイトにおける薬事法および健康関連に係る項目の記載状況

記載項目	サイト数 (n=9)		表示率 (%)
	表示あり	表示なし	
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	8	1	89
2) 個人輸入に関する記載	9	0	100
3) 購入数量の制限に関する記載	9	0	100
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	9	0	100
製品を明らかに判別できる写真	8	1	89
用法・用量	8	1	89
効能・効果	8	1	89
副作用	8	1	89

Table 5. 税関申告表記

税関申告記載内容	n (%)
Sale of Goods	2
Gift	7
Stromectol Tab 3MG (4's)	1
記載なし	1

Table 6.分析の結果

No.	Sample Code	Product Name	Manufacturer	Dispatching country/area	QTY		AV	CU	DS	
1	1-B1-TW-60	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Taiwan	98.6	Compliant	4.8	Compliant	105.5	Compliant
2	2-B1-TW-12	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Taiwan	106.0	Compliant	13.7	Compliant	106.1	Compliant
3	3-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Taiwan	102.1	Compliant	4.9	Compliant	97.8	Compliant
4	3-B1-TW-4*	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Taiwan				Not Tested		
5	4-B2-IN-100	Iverheal 3 (Ivermectin Tablets USP 3mg)	Healing Pharma India Private Limited	India	92.7	Compliant	13.2	Compliant	102.9	Compliant
6	5-B3-IN-100	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	India	106.6	Compliant	15.2	Compliant	76.0	Non-compliant
7	6-B1-HK-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Hong Kong	104.6	Compliant	5.7	Compliant	94.8	Compliant
8	7-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Taiwan	102.9	Compliant	7.1	Compliant	85.6	Compliant
9	8-B4-TW-52	Ivermectine arrow lab®	Ivermectine arrow lab®	Taiwan	100.1	Compliant	3.6	Compliant	90.8	Compliant
10	9-B5-IN-50	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	India	83.0	Non-compliant	28.1	Non-compliant	76.6	Non-compliant
11	10-B4-TW-52	Ivermectine arrow lab®	Ivermectine arrow lab®	Taiwan	101.7	Compliant	12.1	Compliant	100.9	Compliant
12	11-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Taiwan	98.3	Compliant	9.6	Compliant	101.9	Compliant
13	12-B3-TW-50	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Taiwan	80.7	Non-compliant	26.9	Non-compliant	64.9	Non-compliant

*錠数が不十分ため、実験しなかった。QTY: 含量;AV:許容値、CU:含量均一性。DS: 溶出率

Table 7. 含量試験と含量均一試験の結果

Ivermectin-HPLC Analysis Result				Quantity (Potency Test)										Content uniformity test (1st stage)					
				USP 90.0≧ mean≧ 110.0										Tolerance: AV≧ 15.0					
Serial No.	Sample Code	Trade Name of The Product	Name of Manufacturer	Name of Ingredient	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Tablet 7	Tablet 8	Tablet 9	Tablet 10	Mean %	SD	%CV	AV	Judge
1	1-B1-TW-60	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	97.7	99.8	102.1	99.0	95.3	99.2	96.5	100.2	96.8	99.4	98.6	2.0	2.0	4.8	Compliant
2	2-B1-TW-12*	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	106.0	113.2	106.8	106.3	104.1	105.1	111.0	103.8	99.4	104.4	106.0	3.8	3.6	13.7	Compliant
3	3-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	101.4	99.4	101.5	101.7	102.7	105.5	100.0	102.7	102.7	103.9	102.1	1.8	1.8	4.9	Compliant
4	3-B1-TW-4	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b															
5	4-B2-IN-100	Iverheal 3 (Ivermectin Tablets USP 3mg)	Healing Pharma India Private Limited	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	89.9	89.5	99.3	94.3	90.5	90.1	94.9	92.3	94.3	91.6	92.7	3.1	3.3	13.2	Compliant
6	5-B3-IN-100	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	110.2	103.2	98.2	110.0	108.1	105.2	101.9	109.9	108.8	110.0	106.6	4.2	4.0	15.2	Compliant
7	6-B1-HK-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	105.3	104.3	104.9	101.9	103.9	104.7	106.0	105.0	104.9	104.6	104.6	1.1	1.0	5.7	Compliant
8	7-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	106.6	101.7	105.9	99.9	100.5	103.0	100.2	104.4	104.1	103.0	102.9	2.4	2.3	7.1	Compliant
9	8-B4-TW-52	Ivermectine arrow lab®	Ivermectine arrow lab®	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	101.6	98.7	101.1	100.3	100.0	97.4	98.4	101.8	100.3	101.5	100.1	1.5	1.5	3.6	Compliant
10	9-B5-IN-50	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	87.8	80.4	78.2	89.2	86.4	72.8	78.7	88.5	82.4	85.9	83.0	5.4	6.5	28.1	Non-compliant
11	10-B4-TW-52	Ivermectine arrow lab®	Ivermectine arrow lab®	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	98.5	103.4	89.9	106.5	102.4	102.5	106.4	103.0	105.8	98.4	101.7	5.0	4.9	12.1	Compliant
12	11-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	100.8	94.0	100.7	99.3	94.7	102.4	101.9	101.5	96.5	91.3	98.3	3.9	4.0	9.6	Compliant
13	12-B3-TW-50	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	83.8	80.0	76.9	81.9	81.7	76.4	74.6	83.7	81.3	86.9	80.7	3.8	4.7	26.9	Non-compliant

Note: Red: Permanent fail, Blue: Interim fail

Table 8. 溶出試験の結果(1st Stage)

					Ivermectin Q=80%									
Ivermectin-HPLC Analysis Result					Dissolution test 1st stage (Ivermectin= Each unit is not less than Q + 5%): Q=80									
Serial No.	Sample Code	Trade Name of The Product	Name of Manufacturer	Name of Ingredient	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Mean % Release	SD	%CV	Judge
1	1-B1-TW-60	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	110.3	104.5	104.7	103.6	101.3	108.8	105.5	3.4	3.2	Compliant
2	2-B1-TW-12*	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	105.6	110.3	106.8	102.7	104.9	106.7	106.1	2.5	2.4	Compliant
3	3-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	97.7	94.2	97.8	101.5	98.5	97.1	97.8	2.3	2.4	Compliant
4	3-B1-TW-4	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	Not Tested due to insufficient number of units									
5	4-B2-IN-100	Iverheal 3 (Ivermectin Tablets USP 3mg)	Healing Pharma India Private Limited	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	104.3	103.4	108.3	105.6	96.8	99.0	102.9	4.3	4.1	Compliant
6	5-B3-IN-100	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	83.0	81.7	78.5	78.5	77.8	72.8	78.7	3.6	4.5	Compliant
7	6-B1-HK-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	98.0	95.4	89.2	98.3	95.2	92.6	94.8	3.4	3.6	Compliant
8	7-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	85.1	84.9	87.1	85.1	86.0	85.3	85.6	0.8	1.0	Compliant
9	8-B4-TW-52	Ivermectine arrow lab®	Ivermectine arrow lab®	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	85.0	94.6	85.0	88.6	96.7	94.9	90.8	5.3	5.8	Compliant
10	9-B5-IN-50	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	88.7	86.1	66.5	70.7	73.3	86.0	78.5	9.5	12.1	Non-Compliant
11	10-B4-TW-52	Ivermectine arrow lab®	Ivermectine arrow lab®	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	102.8	101.8	99.6	102.5	98.6	100.1	100.9	1.7	1.7	Compliant
12	11-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	104.5	105.1	99.9	105.0	98.0	98.8	101.9	3.3	3.3	Compliant
13	12-B3-TW-50	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	81.2	72.1	75.6	53.6	59.1	47.8	64.9	13.3	20.5	Non-Compliant

Note: Red: Permanent fail, Blue: Interim fail

Table8 (cont.) 溶出試験の結果 (2ed Stage and 3rd Stage)

Ivermectin-HPLC Analysis Result				2nd Stage								3rd Stage																					
				Average of 12 units (S1 + S2) is equal to or greater than Q, and no unit is less than Q- 15% (60%)								Average of 24 units (S1 + S2 +S3) is equal to or greater than Q, not more than 2 units are less than Q - 15%, and no unit is less than Q -25% (55%)																					
Serial No.	Sample Code	Trade Name of The Product	Name of Manufacturer	Name of Ingredient	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Mean %	%Quant	%Quant	Judge	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Tablet 7	Tablet 8	Tablet 9	Tablet 10	Tablet 11	Tablet 12	Mean % of	%Quant	%Quant	All Stage	Final		
					Quantity	of	ty	ofSD	ty	ofCV	Quantity	y ofSD	y ofCV	Judge	Quantity	y ofSD	y ofCV	Judge															
1	1-B1-TW-60	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b																													
2	2-B1-TW-12*	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b																													
3	3-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b																													
4	3-B1-TW-4	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b																													
5	4-B2-IN-100	Iverheal 3 (Ivermectin Tablets USP 3mg)	Healing Pharma India Private Limited	Avermectin-H2B1a and -H2B1b																													
6	5-B3-IN-100	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	97.8	96.8	2.7	77.3	88.8	76.4	76.0	24.4	32.1	Non-compliant																		Non-compliant	
7	6-B1-HK-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b																													
8	7-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b																													
9	8-B4-TW-52	Ivermectine arrow lab®	Ivermectine arrow lab®	Avermectin-H2B1a and -H2B1b																													
10	9-B5-IN-50	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Avermectin-H2B1a and -H2B1b	88.7	86.1	66.5	70.7	73.3	86.0	78.5	9.5	12.1	Non-compliant	77.4	72.6	74.8	76.1	69.3	77.0	80.0	81.6	82.7	79.2	83.1	73.4	76.6	17.1	22.4	Non-compliant			
11	10-B4-TW-52	Ivermectine arrow lab®	Ivermectine arrow lab®	Avermectin-H2B1a and -H2B1b																													
12	11-B1-TW-52	Stromectol®	Merck Sharp &Dohme (MSD)	Avermectin-H2B1a and -H2B1b																													
13	12-B3-TW-50	IVERJOHN-3 (Ivermectin Tablet USP)	Johnlee Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Avermectin-H2B1a and -H2B1b																													

Note: Red: Permanent fail, Blue: Interim fail



Figure 1. ボックスタイプ製品: ボックスタイプ 1(1-B1-TW-60)

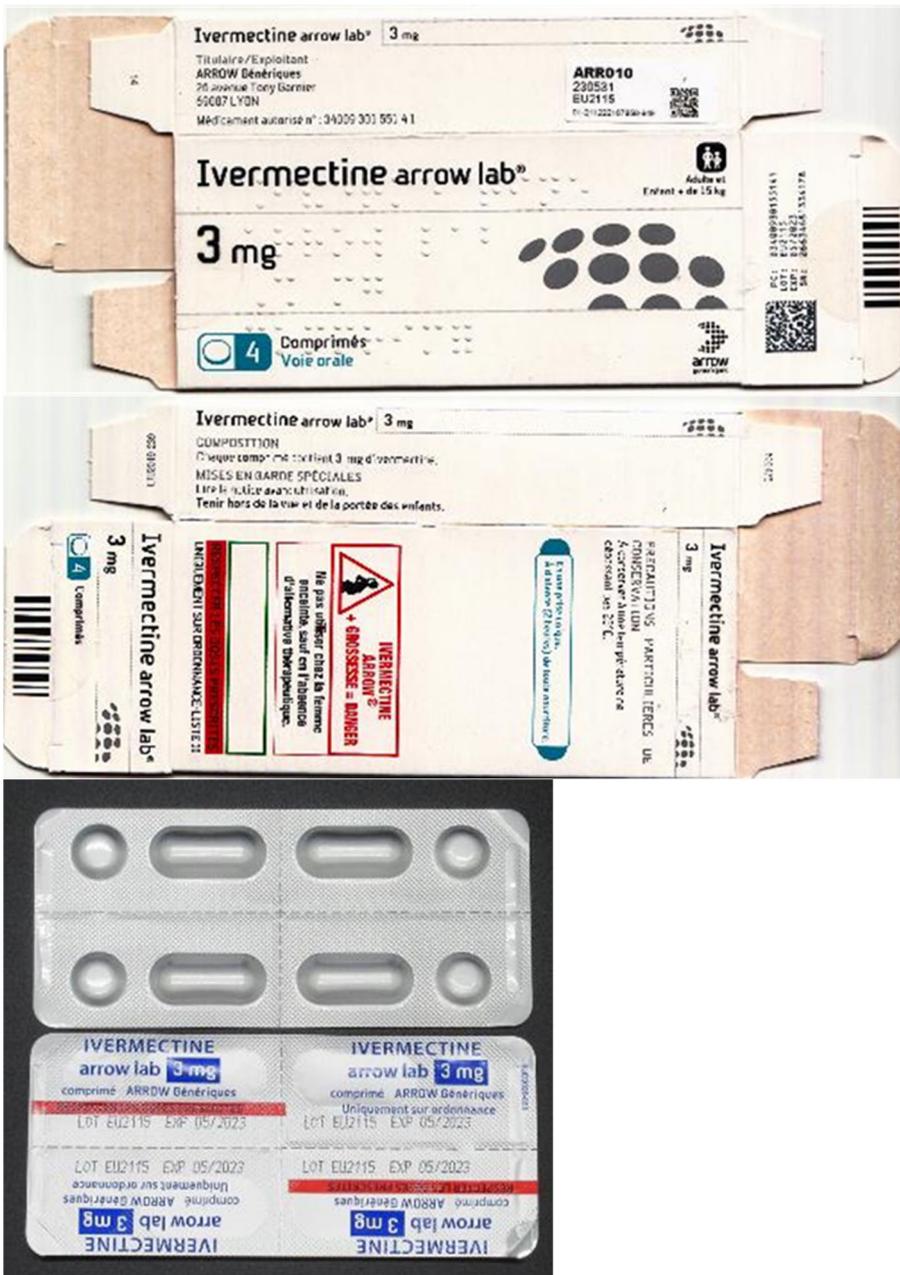


Figure 2. ボックスタイプ製品:ボックスタイプ 2(8-B4-TW-52)



Figure 3.ボックスタイプ製品: ボックスタイプ 3(4-B1-IN-100)



Figure 4. ボックスタイプ製品: ボックスタイプ 4(5-B3-IN-100)

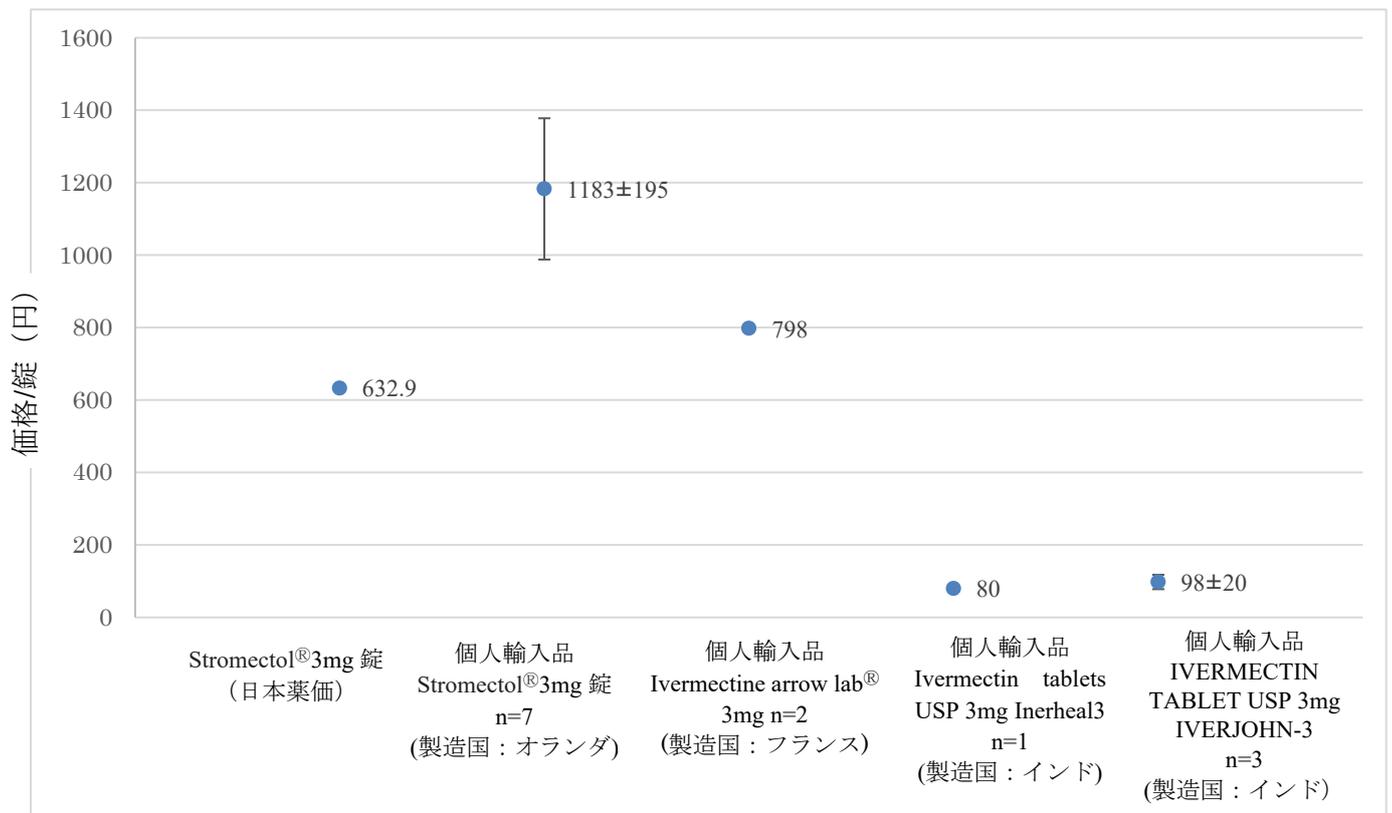


Figure 6.イベルメクチン 1 錠あたりの価格(平均値±SD) : 日本薬価 (Stromectol® 3mg 錠) と個人輸入価格の比較

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
令和4年度 分担研究報告書

インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の 非表示含有成分の定量

分担研究者 高橋知里 (同志社女子大学薬学部)
前川京子 (同志社女子大学薬学部)

研究要旨

【目的】

偽造医薬品とは、同一性や起源について故意に偽表示がされた医薬品であり、本邦でもその流通及び健康被害が報告されている。当研究室では、以前よりインターネットの個人輸入代行サイトを介して購入した抗肥満薬 Zenigal が、有効成分オルリスタットを含有しない偽造医薬品であることを高速液体クロマトグラフ (HPLC) /紫外吸光光度計を用いて明らかにした。昨年度、本医薬品を高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) を用いて分析したところ、数種の未知成分の含有が確認され、2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B、Sibutramin と同定された。今年度は、2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B の定量を目的とした。

【方法】

2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B 標準品を購入し、MeOH に溶解して標準溶液とした。選択反応モニタリング法による定量系を用いて、1 カプセルあたりの含有量を算出した。

【結果】

1 カプセル中の 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B 含有量を定量したところ、2-amino-5-methyl benzoic acid は平均 1.3 mg (0.9 %)、Cetilistat Impurity B は、平均 18.8 mg (13%) であった。

【考察】

今回、インターネットで入手可能な抗肥満薬に含まれる非表示成分の LC/MS/MS を用いた定量系を行った。Zenigal に含有される 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B は、微量であり、また、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、含まれていた 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B は非常に微量であったことから、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。

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、誤った情報も混在している。

H21 年度に、個人輸入を代行しているインターネット上の web サイトから、「やせ薬」や「ダイエット薬」を標榜している製品を購入し調査した結果、インドの製造会社より購入した「Zenigal」に有効成分であるオルリスタットが含有されておらず、別の未知成分が含有されている可能性が示唆された[1,2]。そこで、本研究では、「Zenigal」に含有されている未知成分の同定を LC/MS を用いて行うことを目的として研究を開始し、昨年度、未知物質ピークの化合物が 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B (図 1) であると同定した。

今年度は、「Zenigal」に含有されているこれらの非表示成分の定量を行った。

B. 研究方法

B.1. 標準溶液の調製

標準品として、Cetilistat impurity B (LEAPChem Co.,Ltd, Hong Kong, China)、2-amino-5-methyl benzoic acid (Combiblocks Inc., San Diego, CA. USA) および内部標準物質としてパラオキシ安息香酸ブチル (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan) を購入した。それぞれを MeOH に溶解して 100 μ M 標準溶液とした。100 μ M Cetilistat Impurity B 溶液、100 μ M 2-amino-5-methyl benzoic acid 溶液、各 1 mL に内部標準物質として、10 μ M パラオキシ安息香酸ブチル 1 mL、MeOH 8 mL をそれぞれ加え、1 μ M パラオキシ安息香酸ブチルを含む 10 μ M の Cetilistat Impurity B 溶液、10 μ M の 2-amino-5-methyl benzoic acid 溶液を調製した。10 μ M の Cetilistat Impurity B 溶液 500 μ L、10 μ M の 2-amino-5-methyl benzoic acid 溶液 500 μ L を混合し、5 μ M Cetilistat Impurity B、2-amino-5-methyl benzoic acid 溶液を調製した。本溶液を段階希釈して最終濃度 2.5, 1, 0.5, 0.25, 0.1, 0.05, 0.025 μ M となるように内部標準溶液を調製した。

B.2. 試料溶液の調製

Zenigal 10 カプセル (No. 1~No. 10) から、内容物の全量を取り出し、秤量後、20 mg/mL となるように MeOH を加え、1 時間 vortex した。遠心 (3000 rpm, 3 min) により分取した上清を 2 倍希釈後、さらに 100 倍希釈した。この 100 倍希釈した溶液 10 μ L に IS として 100 μ M パラオキシ安息香酸ブチル 10 μ L と 980 μ L の MeOH を加え、試料溶液とした。

B.3. 質量分析計測定条件

試料溶液及び標準溶液を、LCMS-8040 (SHIMADZU CORPORATION, Kyoto) を用いて下記に示す HPLC 条件と MS 条件を組み合わせて分析した。標準溶液から得た検量線を用いて、試料溶液の 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B のピーク面積値から試料溶液に含まれる 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B の濃度を求め、1 カプセルあたりの 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B 含有量を算出した。

<HPLC 条件>

移動相：(A) 0.1% ギ酸

(B) 100%アセトニトリル

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

注入量：5 μ L

流量：0.3 mL/分

タイムプログラム：

0-2.5 分：10% B, 2.5-7.5 分：95% B, 7.5-15 分：95-10% B, 15-15.1 分：95-10% B, 15.1-20 分：10% B

カラムオーブン：40 $^{\circ}$ C

PDA 波長：190-800 nm

<MS 条件>

イオン化法：エレクトロスプレーイオン化法

測定モード：positive または negative ion mode

インタフェース電圧： \pm 3.5 kV

キャピラリー温度：250 $^{\circ}$ C

SRM トランジション：

2-amino-5-methyl benzoic acid (M : 151.16)

positive: 152.20>134.00

Cetilistat Impurity B (MW : 419.61)

negative : 418.30>176.05

パラオキシ安息香酸ブチル(M : 194.23)

positive: 195.10>139.00

C. 研究結果

Cetilistat impurity B、2-amino-5-methyl benzoic acid および内部標準物質パラオキシ安息香酸ブチルの SRM クロマトグラフを図 2 に示す。標準溶液により作成した各成分の検量線の一例を図 3 に示す。回帰直線の相関係数 (R^2) は全て 0.99 以上であり良好な直線性を示した。得られた検量線を用いて Zenigal カプセル中に含まれる Cetilistat impurity B と 2-amino-5-methyl benzoic acid を定量した。試験を実施した Zenigal 10 カプセル (No. 1~No. 10) すべてに 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B が含まれていた。1 カプセル中に含まれる 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B を定量したところ、Zenigal1 カプセル中に含まれる 2-amino-5-methyl benzoic acid は平均 1.3 mg (0.9%)、Cetilistat Impurity B は、平均 18.8 mg (13%) であった (表 1)。

D. 考察

定量結果より、Zenigal に含有される 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B は、微量であり、また、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、含まれていた 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B は非常に微量なことから、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。

Cetilistat Impurity B は Cetilistat の合成中間体であり、Cetilistat の不純物の一種である。Cetilistat 製剤であるオブリーン（国内承認済、未発売）は、1回 120 mg を1日3回毎食直後に経口投与となっている。Cetilistat Impurity B に薬効があるか否かに関する報告は見出せなかった。仮に Cetilistat Impurity B に Cetilistat と同等の薬効があったとしても、用法用量の約 1/7 の含有量であり、肥満症の治療薬として使用される場合の用量と比べると痩身効果が得られるほどの量ではないと考えられる。

E. 結論

偽造医薬品 Zenigal に含まれる非表示成分 Cetilistat impurity B、2-amino-5-methyl benzoic acid の定量を行った。LC/MS は、偽造が疑われる医薬品中の未知の微量含有成分を同定・定量する有用な手段であると考えられる。

F. 引用文献

1. Khan, M. H. et al. Public health concerns for anti-obesity medicines imported for personal

use through the internet: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2, e000854 (2012).

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と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—」

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. 実用新案登録
なし

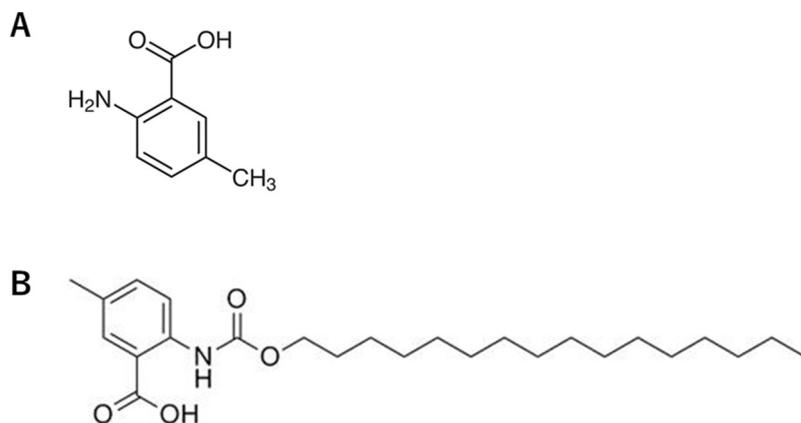


図 1 Zenigal に含まれる非表示成分の構造

A) 2-amino-5-methyl benzoic acid、B) Cetilistat impurity B

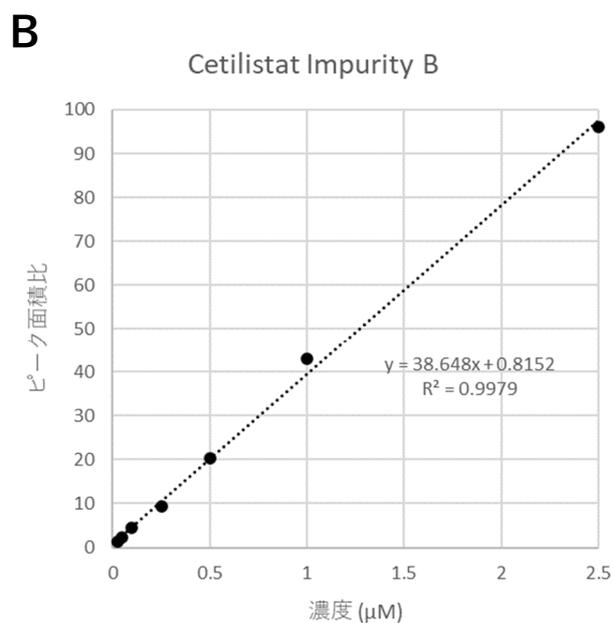
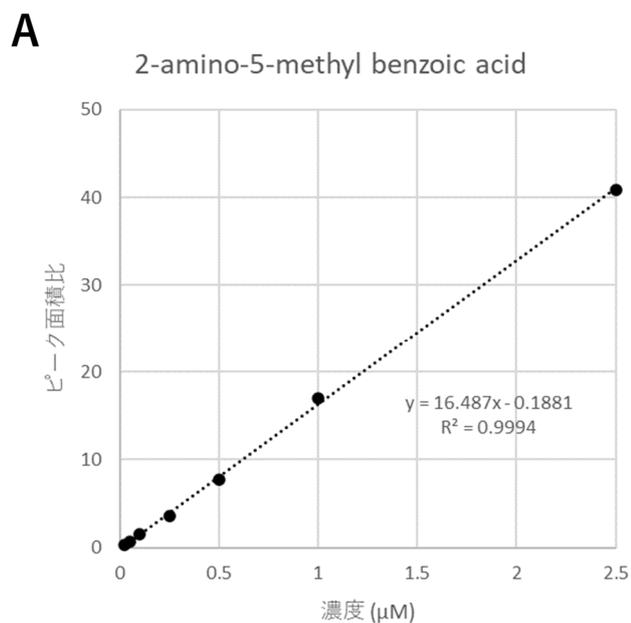


図 3 LC/MS/MS による Zenigal に含まれる非表示成分標準品の検量線

A) 2-amino-5-methyl benzoic acid、B) Cetilistat impurity B

表 1 Zenigal1 カプセル中に含まれる 2-amino-5-methyl benzoic acid の定量結果

カプセル	内容量 (mg)	2-amino-5-methyl benzoic acid 含有量 (mg)	2-amino-5-methyl benzoic acid 含量 (%)	Cetilistat Impurity B 含有量 (mg)	Cetilistat Impurity B 含量 (%)
1	138.72	1.17	0.84	18.00	12.98
2	142.68	1.22	0.86	17.83	12.50
3	146.28	1.32	0.90	20.64	14.11
4	146.22	1.18	0.80	17.58	12.02
5	139.1	1.20	0.86	17.00	12.22
6	145.7	1.19	0.82	17.81	12.22
7	154.47	1.34	0.87	18.72	12.12
8	149.45	1.61	1.08	22.15	14.82
9	145.03	1.40	0.96	19.47	13.43
10	146.29	1.46	1.00	19.26	13.17
平均	145.394	1.31	0.90	18.84	12.96

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
令和4年度 分担研究報告書

アナボリックステロイドの試買・調査・分析

－正規製剤の入手とラマン散乱分光分析－

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）
吉田直子（金沢大学医薬保健研究域附属 AI ホスピタル・
マクロシグナルダイナミクス研究開発センター）
Zhu Shu（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科）
研究協力者 松下 良（金沢大学医薬保健研究域薬学系）
朱 飛宇（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科）
Robin Schreiber（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科）

研究要旨

【目的】

インターネット上で広告・販売されている Anabolic androgenic steroid (AAS) について、その品質、偽造性、有害性その他の問題を明らかにすることを目的に、メタンジエノン (MET) 製品を対象とした試買調査を行った。ここでは、MET 正規製剤を入手し、試買したすべての製品を用い、携帯ラマン散乱分析により、低品質や偽造医薬品の検出法の開発および迅速・簡便化を検討した。

【方法】

2019年、個人輸入によって入手された MET 製品を目視による再観察、製造業者と関係国規制当局へ真正性、合法性および登録状態の確認を行った。さらに、42カ国の規制当局や関係団体に、MET は医薬品として承認するかどうかを確認した。入手した全ての MET 製品、MET 正規製剤およびポジティブコントロールを対象とし、携帯ラマン散乱分析(浜松ホトニクスの超小型ラマン分光器 C13560)を行った。得られたスペクトルについて Line Plotting で処理し、主成分分析 (PCA) を行った。

【結果および考察】

製品観察の結果、入手した 15 サンプルのうち、表示や包装に問題のあるサンプルは 2 サンプル見つかった。1 サンプルはスペルミスや生産地が不明確であった。他の 1 サンプルは何も記載されていない透明プラスチックバックに入れられた状態で届いた。すべてのサンプルで真正性が不明だった。標準製剤はモルドバ共和国 (欧州) の許可製造業者 SC Balkan Pharmaceuticals SRL から承認された MET 10mg (Danabol 10mg) を入手した。ラマン散乱分析の結果、Line Plot で MET を定性分析可能であることが示された。PCA より、製品識別で

きると考えられた。

【結論】

インターネットから入手した MET 製品の一部に、包装や表示が不適切だった。携帯ラマン散乱分析により、MET が定性分析できる可能性ならびに製造ライン別に分類できる可能性が示された。濫用や偽造・低品質製品による健康被害を避けるためにも、安易な個人輸入は避ける必要がある。

A. 研究目的

アンドロゲン系蛋白同化ステロイド (anabolic androgenic steroid, AAS) は、蛋白同化作用をもつ合成ステロイドの総称である。AAS は、男性ホルモンであるテストステロンに類似した構造を持ち、骨粗鬆症、著しい消耗状態 (慢性腎疾患、悪性腫瘍、外傷、熱傷) および再生不良性貧血の治療に用いられる。日本国内では、蛋白同化ステロイドとして、AAS の 1 つであるメテノロン酢酸エステルが処方箋医薬品として承認されている。一方で、AAS には、その蛋白同化作用により、筋肉量を増加させる作用があり、世界アンチ・ドーピング規程において AAS は禁止物質とされている。また、AAS は、重篤な肝障害等を引き起こすことが知られており、その使用においては、副作用に十分な注意が必要である。しかし、筋肉増強を目的に、ボディビルダー、男性化を望む女性等において濫用されている実態がある。AAS の濫用 (ドーピング) で服用される AAS は、一般的に治療用量の 100 倍程度と言われており、心理面の変化や依存症を引き起こすことも知られている¹⁾。AAS の濫用により引き起こされた低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は、AAS を中止しても改善が見込めないこと等も報告されている²⁾。AAS による健康被害を回避するためには、AAS の濫用を防ぐことが重要である。

本来、AAS を使用する場合には、医師の処方箋が必要である。しかし、実際には、インターネット上で AAS が広告・販売されており、個人輸入により、AAS を入手するルートが存在する。個人輸入によって入手された医薬品には、偽造医薬品や低品質医薬品等の混在をはじめ、不適正使用となる危険等、保健衛生上の危険性 (リスク) がある。AAS に関しても、海外で偽造 AAS や低品質 AAS の流通などが確認されており、それらが個人輸入を介して、日本に侵入する可能性も否定できない^{3,4)}。

令和元年度に、メタンジェノン製剤 (以下、MET 製剤) 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た⁵⁾。令和 4 年度にドイツ出身の薬剤師が協力研究者に加わり、ドイツ製と思われる 1 製品に具体的な偽造の疑いが生じたため、令和元年度、令和 2 年度のプロセスを繰り返し、製品を再観察、製造業者と関係国規制当局へ真正性、合法性および登録状態の確認を行った⁶⁾。

また、医薬品として承認国の調査について、調査対象 40 カ国以上に、モルドバ共和国の S.C. Balkan Pharmaceuticals S.R.L.社が製造した DANABOL が、同種の製品で唯一の正式な承認品として確認され、この承認品の購入経緯も報告した。

最後に、浜松ホトニクス製超小型ラマン

分光器 C13560 を使用し、メタンジエノンの定性分析と製品識別可能であることを確認した。

B. 研究方法

B-1. 現地規制当局による対象製品の観察、真正性、合法性、登録の検証

各サンプルの包装に記載された製造業者には、それぞれの製品の認証をメールで依頼した。包装に記載された製造業者の連絡先だけでなく、製造業者が言及していたウェブサイト（製造業者のオフィシャルサイトがある場合はそのオフィシャルサイト、その他の販売サイトや情報サイト）に記載された連絡先にも連絡した。

さらに、各国の規制当局に連絡し、製品の適合性や登録の状態、MET 製品または物質の取り扱いに関する製造許可の有無の情報をメールで問い合わせした。

B-2. MET の正規品・承認品の検索

GMP/ICH に適合し、認可された MET の正規品・承認品は、医薬品、食品・サプリメント、化学試薬、または非認可製品のいずれかに潜在的に存在すると考えた。

そこで、2つのアプローチで検索を行った。

1. ダイレクト検索

「Metandienone」「Methandienone」「METHANDROSTENOLONE」「リーフレット」「購入」「製造」「承認・認可」「登録する/登録された」「サプリメント」などの検索語やその関連語を組み合わせて、google テキスト検索や画像検索で販売中の企業や製品を検索した。ターゲットとなる企業を文書化し、先に収集したサンプルのメーカー

とともに、資料請求、承認状況、購入などのメッセージを送った[7]。

さらに、各国の規制当局にメッセージを送り、各社および各製品の製造許可に関する情報を要求した。

2. インダイレクトサーチ

検索製品の範囲を広げるために、二重検索を行った。まず、対象国の規制当局 (NRA) に問合せメッセージを送った。その後、各国の製薬メーカー協会や化学メーカー協会を探し、メッセージを送った。

出発点として、WHO の厳格な規制当局 (Stringent Regulatory Authority) の概念を用い、異なる大陸の他の潜在的な対象国も含めた。

対象国は当初、ICH 加盟国として定義したが、途中で否定的な回答があったため、この定義を合法的に存在するすべての国に広げた。さらに、MET がかつて承認され、承認が取り消されたことが判明した国の近隣諸国も特に対象とした[8]。

メッセージングプロセスは、連絡先を特定し、標準的な電子メールを送信することで標準化され、メッセージングを受けた機関がプロセスを理解しやすくするために、返信に反応しながら時間をかけて改善した。リクエストフォームは、KU の共同研究者から入手可能である。

B-3. ラマン散乱分析

浜松ホトニクス社製の超小型ラマン散乱分光計「C13560」を用い、試料として正規品 Danabol 10mg および MET 標準試料の分析は、メーカーからの指示に従い、分析用ソフトウェアと共にセットアップした。

分析条件：

- ・出力：High (=15mW)
- ・発振波長：785nm
- ・スキャン時間：1000ms/scan
- ・スペクトル X 軸の波数間隔：403cm⁻¹~1852 cm⁻¹
- ・測定回数：5 回

解析開始前に、浜松ホトニクス社製のシリコン基板を用いてダークシグナルを取得した。その後、ラマンシフトが~521 cm⁻¹の基板のシリコンピークを用いて、ソフトウェアのキャリブレーションを行った。その結果、校正された放出レーザー波長がわずかに変化したため、手動で 785nm にリセットした。

スペクトルは、分光器の適切なアタッチメントを各サンプルに直接接触させることにより、レーザーが表面だけに当たるようにアタッチメントで表面を完全に覆って撮影された。さらに、分析中は、スキャンプロセス中の光の汚染を避けるために、大きな黒い布を分光器にかぶせた。

各スペクトルは、5 回のスキャンの平均値として得られたものであった。各サンプルについて、分光器のアタッチメントがサンプル表面を完全に覆うことを条件に、アップサイドとダウンサイドからそれぞれ 5 本ずつ、ランダムに様々な位置を選んで合計 10 本のスペクトルを取得し、平均化した各サンプルの合計 50 本のスペクトルデータを得ることができた。MET 標準試料は、粉末しか入手出来なかったため、プラスチックホイルバッグに入れ、同じ手法で表面を滑らかにした後測定した。SC Balkan Pharmaceuticals SRL からの正規品の錠剤にはピンク色のコーティングが施されていた。

このコーティングによりレーザー光やラマン散乱の再放出ができなくなったため、錠剤を半分に分けて、表面 (=AP*外側) と半分 (=AP 内側) の 2 回測定し、比較した。全ての得られたラマンスペクトルを The Unscrambler X 10.5 ソフトウェアを用いて、主成分分析を行った。

* Authentic Product

C. 研究結果

C-1. 製品の外観観察、真正性、合法性、登録状態の確認

1. 製品名：MEDANABOL

製造業者：Lloyd Laboratories, Inc



画像.1 - サンプル 1 のボトル

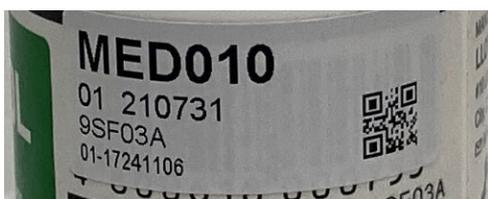
(左：正面、真ん中：左側面、右：右側面) サンプル 1 と同じ包装であったサンプルは 12 個あった (Table 1)。

選択されたサンプル 1 は、他のすべてのサンプルの代表例であった。

サンプルの番号の説明：

- 1: 1-10-C1-TW-60, 3: 3-10-C1-TW-60,
- 4: 4-10-C1-TW-60, 5: 5-10-C1-TW-60,
- 6: 6-10-C1-TW-60, 8: 8-10-C1-TW-60,
- 9: 9-10-C1-TW-60, 10: 10-10-C1-TW-60,
- 11: 11-10-C1-TW-60, 12: 12-10-C1-TW-60,
- 13: 13-10-C1-TW-60, 14: 14-10-C1-TW-60

観察:



画像.1-1 サンプル 1 のボトルの拡大表示。
 画像.1-1 に示された全ての 12 サンプルのラベルに MED010、01 210731、9SF03A、01-17241106 が記載されたが、一番下の 01-17XXXXXX のフォーマットは異なるサンプルによって、数字が違った。

真正性、合法性、登録確認状況：

メダナボルの全製品は、フィリピンにある Lloyd laboratories Inc. 向けの製造であることが示されており（画像 1）、フィリピンの規制当局である FDA Philippines に同時に問い合わせた。

FDA Philippines から「MEDANABOL 10mg錠はフィリピン食品医薬品局には登録されていないもの」という回答を得た。製品ラベルに記載された「01-17XXXXXX または 01210731」という番号はフィリピン市場認可の登録番号または製造ライセンス番号ではないと答えた。さらに FDA フィリピンの公式ウェブサイトを通じて検証したところ、フィリピンで製造が許可され、販売ライセンスを持つ MET 含有製品は存在しないことが判明した[9]。

製造元の Lloyd Laboratories, Inc. は、メッセージに返信せず、電話にも応じなかった。現在、すべてのメダナボル製品（サンプル番号 1、3、4、5、6、8、9、10、11、12、13、14）の製造起源および輸出元は不明である。画像.1-1 に示された MED010、01 210731、9SF03A、01-17XXXXXX がどの国の何を表わしているのか明らかにする必要がある。

2. 製品名：Methandienone

製造業者：LA Pharma S.r.l.



画像.2 サンプル 2.1 のボトル

（左から右まで：正面、左側面、右側面、裏面）

サンプルの番号の説明：

2.1: 2-10-C2-TH-100

観察：

前回の報告以上の追加情報はない。

真正性、合法性、登録確認状況：

様々なオンラインマーケットを閲覧するオンラインリサーチにより、LA Pharma S.r.l. はインドのマハラストラに拠点を置いている可能性や経営者名が浮かんだが、製造元の LA Pharma S.r.l. およびインド・マハラシュトラ州の規制当局に問合せ、連絡や情報提供を求めても返答が得られなかった。製品に記載がないため、現在、サンプル 2.1 の生産・輸出元は確認できていない。

3. 製品名：EP. DBol-10

製造業者：Eagle Pharma



画像.3 サンプル 2.2. のボトル

(左：正面、真ん中：左側面、右：右側面)
サンプルの番号の説明：

2.2: 2-10-C3-TH-100

観察:

製品のラベルにドイツ製と記載されたサンプル（画像.3-1）には、いくつかの不審なところが見られた。

まず、"Donot [...]"が、正しい "Do not [...]" の代わりに併記されていることであつた。



画像.3-1 サンプル 2.2 のボトルの拡大表示。
画像.3-1 に示された製品は「GaiBach」市を起源とするものであつたが、ドイツ語では大文字の「B」を単語内、ましてや町名に使用することは論理的に意味を持たない。このため、製造業者または製造関係者は、小さな "b" か、ギリシャ文字の "β"（ベータ）に近いシャープ S "ß" のどちらかと勘違いしている可能性がある。どちらの場合も、ドイツに存在する「Gaibach」または「Gaißach」という都市を指していると考えられた。ラベルに記載された郵便番号 "83674" は、97332 Gaibach ではなく、83674 Gaißach という都市はずであつた。しかし、いずれもミュンヘン市にはなく、ミュンヘン市との関連を示していたことは、地理的にも医薬品の

ライセンスにも意義かない。また、記載された住所「Kogiweg 5」は、Gaibach 市と Gaißach 市にも存在していないものであつた。

真正性、合法性、登録確認状況：

ドイツの現地規制当局「Regierungspräsidium Tübingen」によると、ドイツ全土の Gaibach または Gaißach に似た名前のすべての可能な都市の可能な住所に、製造許可、販売許可、輸出許可のいずれも発行されていないことが判明した。さらに、「Eagle pharma」という名前のメーカーは存在せず、ドイツの各データベースでも、2019年に廃止されたヨーロッパのデータベース EudraPharm でも、製品の製造日が2018年であることから、ドイツの規制当局が遡及してアクセスすることができるが、そのようなライセンスのいずれかを保持することはできない[10]。さらに、ドイツ医薬品法§2[11]で法的に定義されている医薬品の輸出のみを目的とした製造は、いかなる場合でも規制当局が発行する製造承認/ライセンスを必要とする（AMG §13）[12]。

即ち、サンプル 2.2 については、製品の真正性、製造および輸出は不明である。

4. 製品名：ANABOL TABLETS

製造業者：THE BRITISH DISPENSARY
(製品名と製造業者名は個人輸入代行サイトより)



像.4 サンプル 7.

サンプルの番号

7: 7-5-D1-TH-100

観察:

本製品は、何も記載されていない透明のジップ付プラスチックバックに入れられた状態で届いた(画像.4)。製品の情報は一切無しで、製品を適切に保管することができない可能性があった。また、METをはじめ、AASは重篤な肝機能障害などを引き起こすことが知られていることから、添付文書無しで自己判断による服用は極めて危険である。

真正性、合法性、登録確認状態:

この製品の郵便小包に、発送国はタイと記載されていた。販売サイトに記載されていた「The British-Dispensary - Anabol 5mg」で他の販売サイトでも検索した。検索結果については、「Anabol - 5mg」という製品は全てタイで製造されたものと示された。しかし、タイの規制当局である保健省 FDA [13] で唯一公開されていたメタンジェノンの製品は、Makro Farm Co, Ltd.で製造された製品であり、商品名は tandenone tablets であった。FDA MoH Thailand から問い合わせの回答を得なかったが、電話で Makro Farm Co, Ltd. から「MET の生産は 2021 年に終了し、それ以降の製品の販売や在庫はない」という回

答を得た。書面での回答を繰り返し依頼したが、2023 年 3 月 31 日現在までに返信を得なかった。

サンプル 7 の製品情報は一切記載がなかったため、生産・輸出元は不明である。

C-2. MET の正規品・承認品の検索

1 検索

購入過程として、5 大陸(アフリカ、アジア、オーストラリア、ヨーロッパ、北米) から合計 42 カ国の National Regulatory Agency (NRA) と国際化学・製薬業界団体、アンチドーピング機関 WADA、JADA、日本の経済産業省を含む 33 機関に連絡した。42 カ国中 21 カ国 (50,0%) の NRAs が情報要求に応じ、AMDM モルドバのみが要求された製品が入手可能であると回答し、他の 20 カ国 (48,8%) は自国において MET 含有製品が登録、認可、生産されていないことを確認している。[7,8]-参考。

さらに、NRAs 以外の 33 機関中 8 機関 (24,2%) が同じ情報照会に回答し、そのうち 5 機関 (日本の METI と JADA、ドイツの BfArM と BVL、欧州化学庁) は、アクセスできるデータベースには MET 製品の製造や輸出はないと回答し、他の 3 機関 (ドイツの化学協会と医薬品協会 VFA、米国 EPA) はこの問題について無関係と述べていた [8] 。

2 モルドバ共和国で承認された MET

モルドバ共和国の医薬品医療機器庁 (The National Regulatory Agency of "The Medicines and Medical Devices Agency", AMDM) にモルドバ共和国で医薬品として承認された MET の正規品の入手が可能であることを確認した [14]。

製造業者である S.C. Balkan Pharmaceuticals S.R.L.から MET 10mg を含む DANABOL 10mg (3 箱×4 シート×25 錠=300 錠) を購入した。



画像.5 SC Balkan Pharmaceuticals SRL から購入した製品「Danabol 10mg」

C-3. ラマン散乱分析

各サンプルから得られた 50 個のスペクトルデータを平均化したラマンスペクトルを Fig1 に示した。目視でスペクトルを観察した結果、MET 標準試料と全てのサンプルに共通して、 480 cm^{-1} 、 1100 cm^{-1} 、 1320 cm^{-1} にピークが見られ、 1650 cm^{-1} 付近に特徴的なシャープなピークが認められた。これらはすべてのサンプルは MET 標準試料のスペクトルと同様に存在していることが示した。そして、浜松ホトニクス の C13560 を用いて、MET を含有するサンプルの定性分析が可能であると考えられた。

ラベルに記載された生産地に応じてスペクトルを着色することで、製品ごとの分離が確認できた。(Fig2)

正規品である Danabol を、ピンク色のコーティングの外側から (=AP outside)、水平に半分にカットした錠剤から (=AP inside)、2 回分析したところ、2 種類のスペクトルが得られた。外側の AP は、波数 510 cm^{-1} と

630 cm^{-1} に 2 つの比較的に大きなピークを示し、内側の AP には存在しないため、ピンク色のコーティングによって生じたと考えられる。

PC-1 と PC-2 の Scores プロット (Fig2) (総説明分散 $95\%+3\%=98\%$)、PC-1 と PC-3 の Scores プロット (Fig4) (総説明分散 $95\%+2\%=97\%$) は、異なるメーカー製品の分離を示し、AP outside の分離が強いことを示していた。

PC-1、PC-2、PC-3 の Loadings (Fig 5-7) は、PCA の主成分に大きく影響する波数を示した。

D. 考察

D-1. 個人輸入による MET サンプルの再評価。

WHO は、偽造医薬品が意図的または不正にその身元、組成、出所を偽っているものと定義している[15]。本研究では、令和元年度に 4 製品 15 サンプルの MET 製品を個人輸入により入手した(Table 1)。最も多い入手した製品はフィリピン LLOYD LABORATORIES 社用に製造された MEDANABOL (n=12; サンプル番号 1、3、4、5、6、8、9、10、11、12、13、14)であった。しかし、MEDANABOL はフィリピン FDA には登録されていないことが確認された。

Lloyd laboratories Inc.は MEDANABOL の製造者ではないことから、真の製造者を明らかにする必要がある。MEDANABOL という製品の真正性も確認できないと考えられた。

LA Pharma S.r.l. で製造された Methandienone 製品 (サンプル番号 2.1) については、製造場所の記載がなく、原産地に関する情報が不足であった。インターネット

ト上で様々なサイトで検索したところ、製造元はインドのマハラシュトラ州にあると推察されたが、規制当局は情報提供の要請には応じなかった。現時点で、この製品の真正性を判断することは困難であった。

一方、ドイツで製造された EP. DBol-10 (n=1; サンプル番号 2.2) には、架空の住所表記、スペルミス、原産国「ドイツ」からの無許可の輸出などの問題が確認された。EP. DBol-10 という製品は MET の偽造品である可能性が高いと考えられた。また、本製品が主張するようにドイツで製造されたのであれば、製造者は製造免許を保有しておらず、違法行為となる。

タイで製造された Anabol (n=1; サンプル番号 7) は、製品についての情報は一切無く、服用方法や注意事項も添付されていないことから、不適正使用や有害事象の発生などが懸念される。また、Anabol は透明のプラスチックバッグで包装されたもののため、製品の保管状態等についても、適切に保たれていない。Anabol の製造者及び真正性については確認できていない。

購入した 15 サンプル中、1 サンプルは偽造の疑いがあるが、14 サンプルは製造者や真正性が確認できなかった。全体割合を見ると、インターネット上から入手した MET 製品は真正性が保証されたものはなかった一方、真正性に疑念があるものは混在した (6.7%)。

AAS 製品は医薬品として認可されているものは限られており、未認可のものがどのような基準で製造・流通・使用されているのか。そのため、何らかの管理基準に従って製造・流通・使用されているのかが懸念された。消費者は健康被害を回避するために、

AAS の濫用や安易な個人輸入を抑止するための対策が必要である。

D-2. 承認された MET 正規品の識別と購入

5 大陸の 42 カ国を対象とした世界的な検索により、AMDM 承認製品 DANABOL 10mg を特定し、購入し、受け取ることができた。NRA の 42 カ国中 21 カ国 (50,0%) と他の機関の 5/33 (15%) から回答を得たが、1 カ国以外はすべてネガティブ回答であった。しかし、真贋判断や新しい分析方法を開発するために、コントロールとして正規品が必要である。また、世界の医薬品の品質を向上するために、各国の当局や製造会社の協力が必要であると考えられる。

D-3. ラマン散乱解析の応用

ラインプロット:

ラマンシフトピークとスペクトル分析を用いて、参照標準と他の MET 含有製品を比較すると、図 1 と図 2 のラインプロットから、ラマン散乱解析を用いてレーザー透過性のコーティングまたは非コーティング製剤中の MET の定性同定のために単独または組み合わせで使用できる可能性があるいくつかのピークが明らかになった。

主成分分析:

コントロールとして試買品の真正品を入手していないため、真贋判定することができない。しかし、サンプルは MET 標準試料(粉タイプ)と Danabol 10mg との比較ができた。原薬含有量が許容範囲内 (ラベルの記載に近い) の製品成分が変更されないラベルの改ざんは、化学分析技術や画像処理技術では、配合や成分含有量が同等でラベルの記載と一致していれば検出することは不可能

である。全体として、PCA では異なる製品の分類ができた。ただし、今回入手した製品は、ラマン分光測定を妨害し、潜在的に存在する有効成分 (API) のピークと重なる可能性があるため、PCA に示したサンプルの分離が API の含有量に基づいているかどうかを推定することができない。

PCA の結果により、コーティングされた製品 (=AP outside) とコーティングされていない製品を明確に区別することができた。この結果は、メタンジエノンを含まない製品を限定的にシミュレートしたものであり、より多くのサンプルと多様なサンプル、および比較のための正規品を用いたさらなる研究により、最終的に原薬を含まない、または間違っただけの原薬を含む偽造製品を識別できるラマン散乱-PCA モデルを設計することができることを示した。

E. 結論

今回、個人輸入により入手した AAS の一つである MET 製品 4 製品 15 サンプルにはすべて (100%) 問題が発見された。その中には、分かりにくい表示やスペルミス、不適切な包装の問題があり、意図的または不正な出所表示や使用情報が不適切であった。

小型ラマン散乱分析により、製剤のコーティングの色が異なっても MET の定性分析が可能であることが示された。しかし、詳細な結果を得るためには、コントロールとしてサンプルの真正品 (もし存在するのであれば) が必要である。

健康被害を回避するために、AAS の濫用や安易な個人輸入を抑止するための対策が必要である。

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] 浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一: 今日の治療薬 2020 解説と便覧. p 433, 南江堂, 2020.
- [2] 高柳明夫, 小林皇, 橋本浩平, 加藤隆一, 舛森直哉, 伊藤直樹, 塚本泰司: アナボリックステロイドの濫用による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の一例. 日泌尿会誌 99 (7); 729-32, 2008.
- [3] Coopman V, Cordonnier J: Counterfeit drugs and pharmaceutical preparations seized from the black market among bodybuilders. Ann Toxicol Anal. 2012; 24(2): 73-80, 2012.
- [4] Tircova B, Bosakova Z, Kozlik P: Development of an ultra - high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of anabolic steroids currently available on the black market in the Czech Republic and Slovakia. Drug Test Anal. 2019 Feb;11(2):355-360.
- [5] 吉田直子, 松下良, 朱飛宇, Zhu Shu, アナボリックステロイドの試買・調査・分析、個人輸入されるライフスタイルドラッグの実態に関する研究-主に美容関連薬及び脳機能調整薬について-(H30-医薬-一般-001) 厚生労働科学研究費補助金, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業, 令和元年度 総括・分担研究報告書,p171-185, 2020年3月

- [6] 吉田直子,松下良,朱飛宇,Zhu Shu,アナボリックステロイドの試買・調査・分析、個人輸入されるライフスタイルドラッグの実態に関する研究-主に美容関連薬及び脳機能調整薬について-(H30-医薬-一般-001) 厚生労働科学研究費補助金, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業, 令和2年度 総括・分担研究報告書,p104-125, 2021年3月
- [7] “Appendix 1 – MET Product requests & responses – direct search.”
- [8] “Appendix 2 – MET Product requests & responses – indirect search.”
- [9] <https://verification.fda.gov.ph/>
(information last retrieved: 2023/05/04)
- [10] <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/eudrapharm> (information last retrieved: 2023/05/04)
- [11] https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html#p0077 (information last retrieved: 2023/05/04)
- [12] https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html#p0427 (information last retrieved: 2023/05/04)
- [13] Appendix 3 - Thailand product inspection Methandienone permit.pdf-Adobe Acrobat Pro(32bit)
- [14] <http://nomenclator.amdm.gov.md/>
(information last retrieved: 2023/05/04)
- [15] <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> (information last retrieved: 2023/05/04)

Table 1. 購入製品の概要

No.	Name	サンプルコード	製品名	製造業者	製造国	発送国	包装形態	医薬品の記載 注文サイト/製品ラベル	添付文書
1	1	1-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	有/有	有 (英語)
2	21	2-10-C2-TH-100	Methandienone®	La Pharma S.r.l.	不明	タイ	ボトル	無/無	無
3	22	2-10-C3-TH-100	db-10	Eagle Pharma	Germany	タイ	ボトル	不明 ¹⁾ /無	無
4	3	3-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	有/有	有 (英語)
5	4	4-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	有/有	有 (英語)
6	5	5-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	有/有	有 (英語)
7	6	6-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	無/有	有 (英語)
8	7	7-5-D1-TH-100	ANABOL TABLET	THE BRITISH DISPENSARY ²⁾	不明	タイ	プラスチック クバッグ ³⁾	有/無	無
9	8	8-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	有/有	有 (英語)
10	9	9-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	有/有	有 (英語)
11	10	10-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	有/有	有 (英語)
12	11	11-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	有/有	有 (英語)
13	12	12-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	有/有	有 (英語)
14	13	13-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	有/有	有 (英語)
15	14	14-10-C1-TW-60	MEDANABOL	Lloyd Laboratories Inc.	Philippines	台湾	ボトル	有/有	有 (英語)

1) 注文していないが、代替品として届いた製品のため、確認できていない

2) 注文サイトに記載されていた情報

3) オリジナルボトル (注文サイトに画像掲載) での包装なし

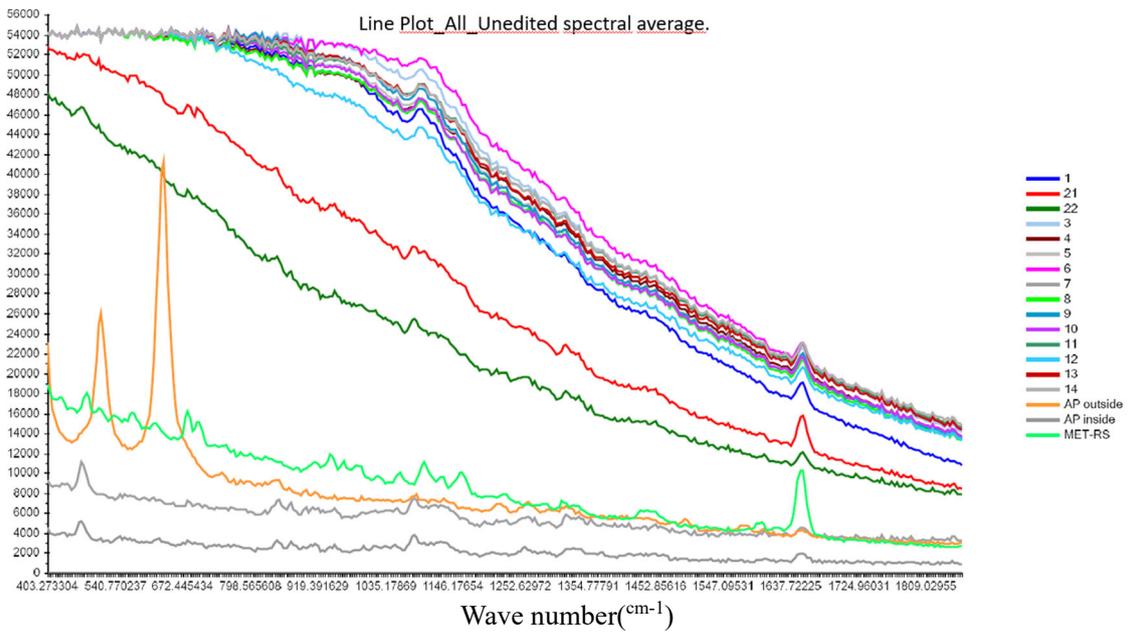


図 1.錠剤表面より得られたスペクトル

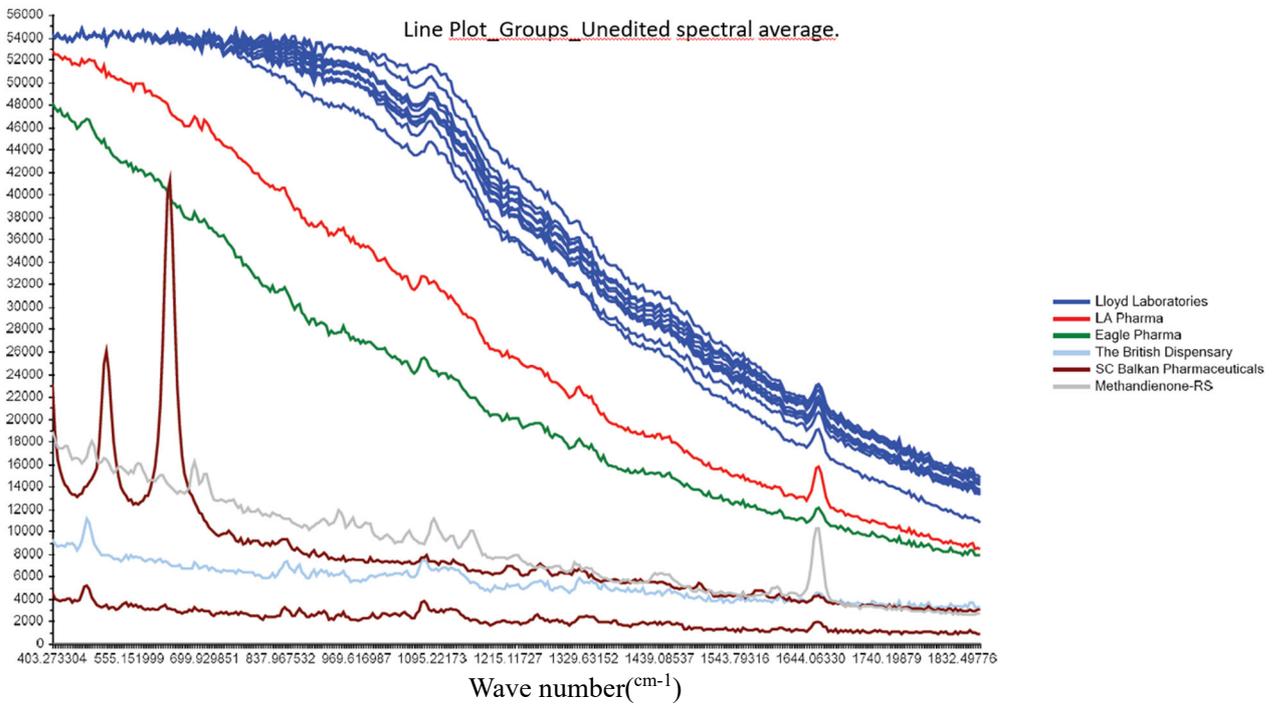


図 2.錠剤表面より得られたスペクトル
製造者(=claimed manufacturer)によるスペクトルの色が異なる

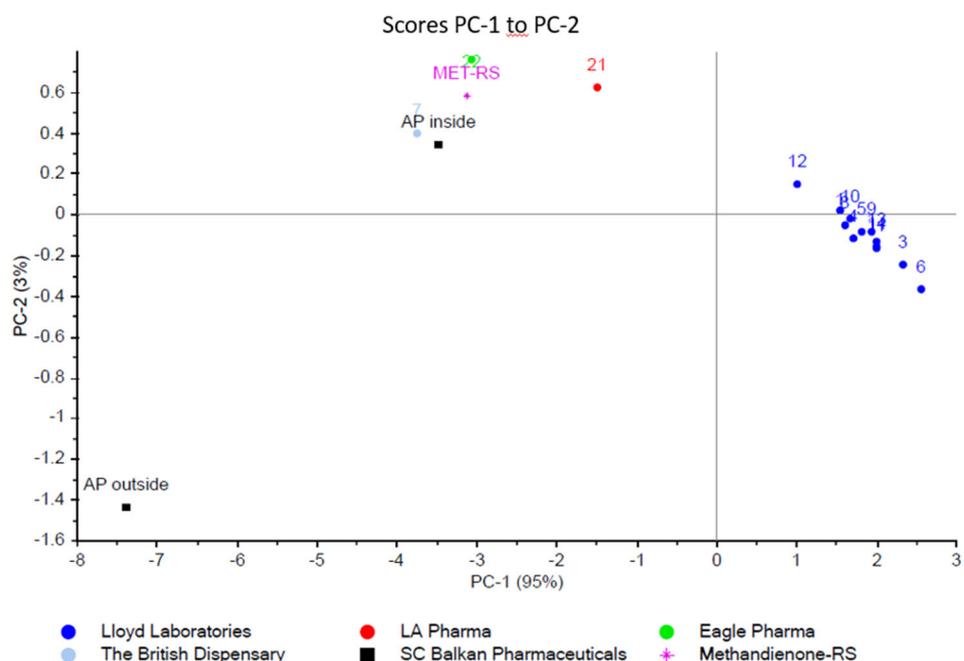


図 3. ラマンスペクトルの主成分分析の結果

製造者(=claimed manufacturer)によるスペクトルの色が異なる

AP outside"と "AP inside"は、Danabol 10mg のコーティング表面 (=AP outside) とカットインハーフ錠の側面 (=AP inside)

MET-RS: Methandienone-Reference Standard

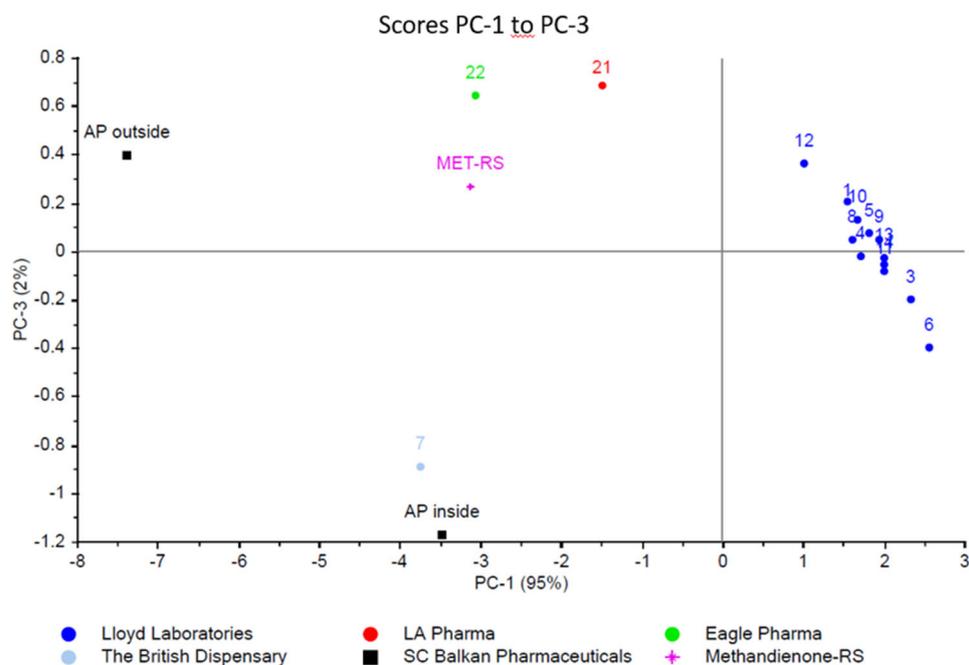


図 4. ラマンスペクトルの主成分分析の結果

製造者(=claimed manufacturer)によるスペクトルの色が異なる

AP outside"と "AP inside"は、Danabol 10mg のコーティング表面 (=AP outside) とカットインハーフ錠の側面 (=AP inside)

MET-RS: Methandienone-Reference Standard

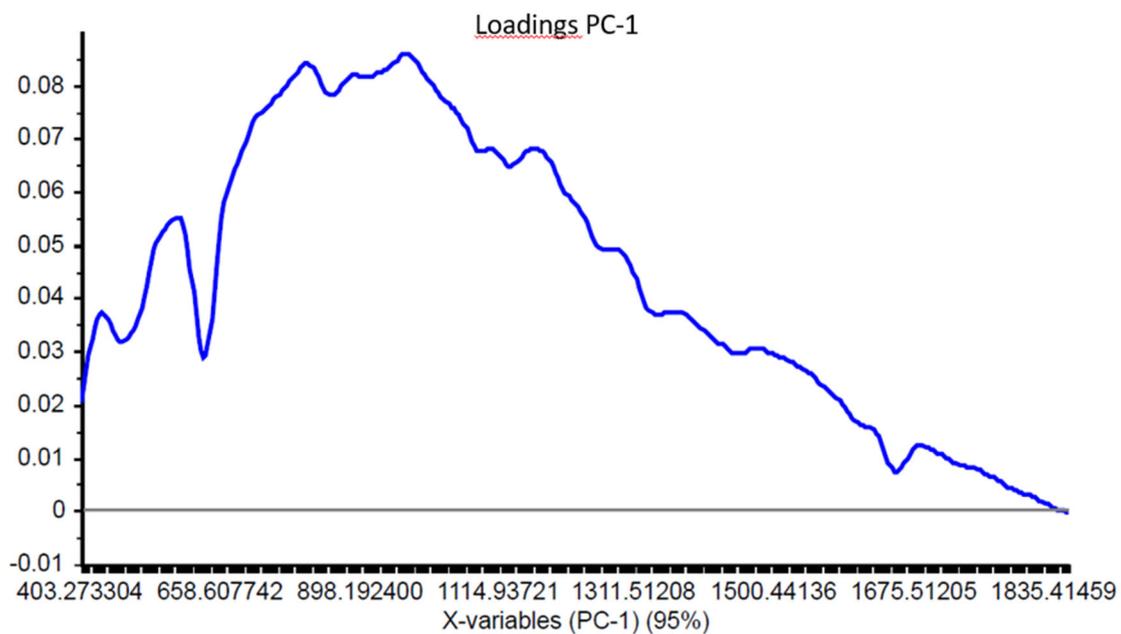


図 5.ローディングプロット (第一主成分)

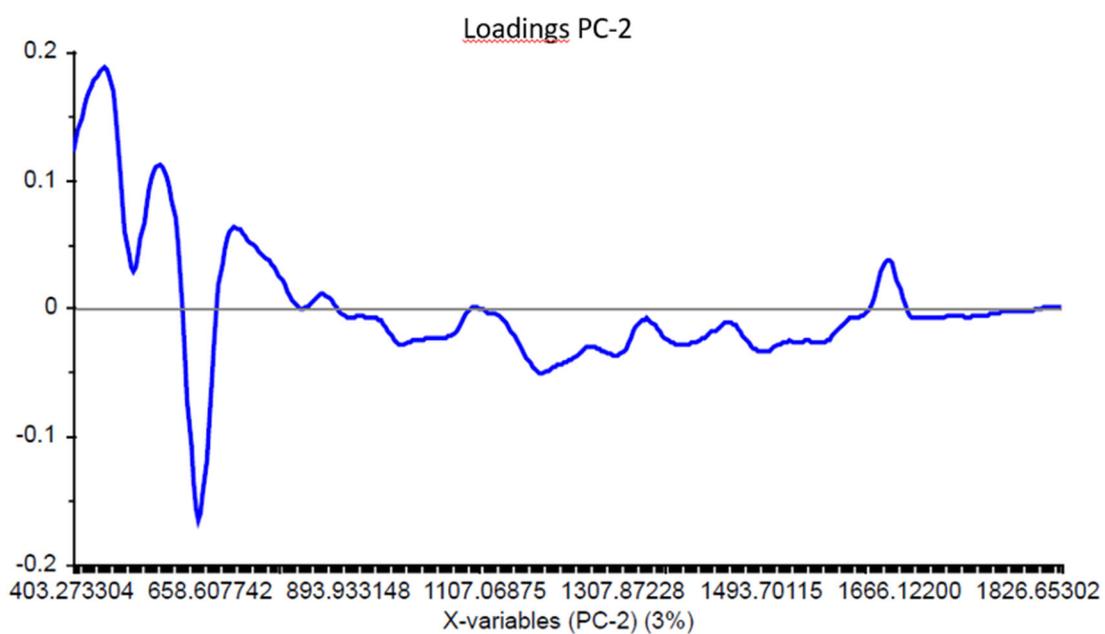


図 6.ローディングプロット (第二主成分)

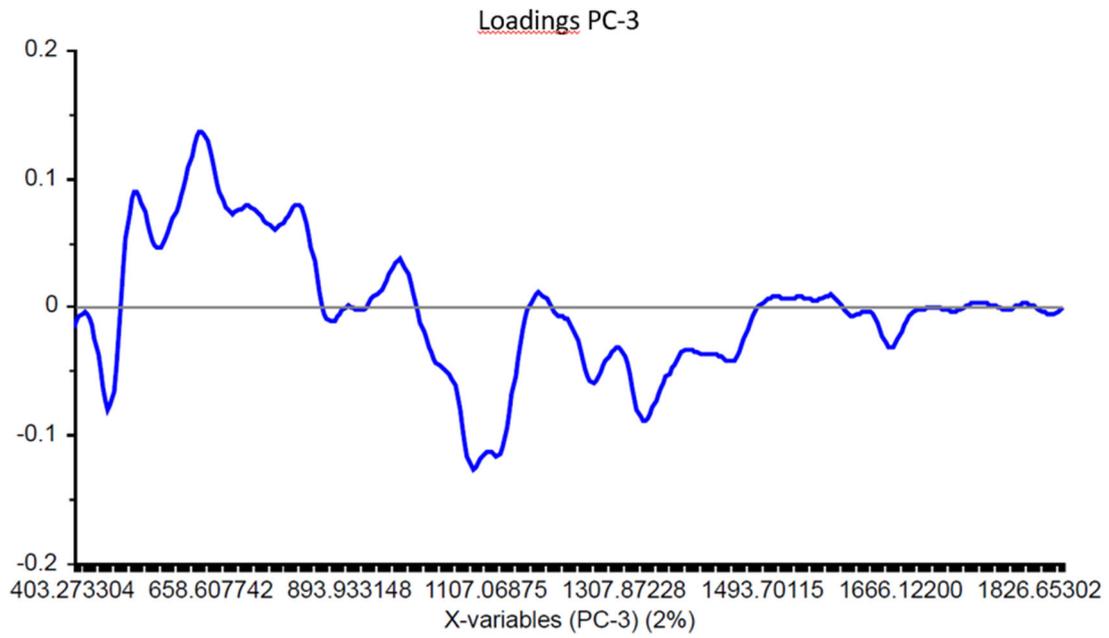


図 7.ローディングプロット (第三主成分)

参考 Methandienone (A14AA03 Metandienonum, MET) product requests and response

Y=Available
N=Not available
N/A = No information available.

N/A = No response from this institution.

Part 2: Indirect search via institution requests			
National regulation authorities (NRAs)	Response date	Summary of response	MET medicine registration status
Australia	2022/8/30	No provision of sensitive information.	N/A
Austria		N/A	N/A
Belgium		N/A	N/A
Bulgaria		N/A	N/A
Canada		N/A	N/A
Croatia	2022/9/1	No market authorization available - MET not in Croatia produced	N
Cyprus		N/A	N/A
Czech Republic		N/A	N/A
Denmark		N/A	N/A
Estonia	2022/8/31	No licence to bring these kinds of substances/drugs across the border issued.	N
Finland	2022/8/29	No market authorization - MET not in Finland produced	N
Germany	2022/5/11	No market authorization - MET not in Germany produced	N
Greece		N/A	N/A
		MET formerly approved but all licensed withdrawn long time ago.	
		No market authorization available - MET not in Hungary produced	
Hungary	2022/9/1	--> Hint to ask the Republic of Moldova	N
Iceland	2022/9/6	No market authorization available - Methandienone not in Iceland produced	N
Ireland	2022/8/31	No market authorization available - Methandienone not in Ireland produced	N
Italy		N/A	N/A
Japan		No pharmaceutical registration in Japan for MET available.	N
Latvia		N/A	N/A
Lithuania		N/A	N/A
Malta	2022/8/30	No market authorization available - Methandienone not in Malta produced	N
Netherlands	2022/9/8	No market authorization available - Methandienone not in Netherlands produced	N
Norway	2022/8/29	No market authorization available - Methandienone not in Norway produced	N
Poland	2022/12/31	No market authorization available - Methandienone not in Poland produced	N
Portugal	2022/8/31	No market authorization available - Methandienone not in Portugal produced	N
Romania	2022/9/29	No market authorization available - Methandienone not in Romania produced	N
Slovakia		N/A	N/A
Slovenia		N/A	N/A
Spain		N/A	N/A
Sweden	2022/9/2	No market authorization available - Methandienone not in Sweden produced	N
Switzerland	2022/8/31	No market authorization available - Methandienone not in Switzerland produced	N
UK	2022/10/6	No market authorization available - Methandienone not in UK produced	N
		MET is considered an AAS and is classified as a Schedule III substance under the Controlled Substances Act (CSA).	
USA	2022/8/30	MET does not appear to be an FDA-approved drug and not legally marketed in the USA.	N
Kenya		N/A	N/A
Serbia		N/A	N/A
CDSCO India regulatory authority		N/A	N/A
		SC Balkan Pharmaceuticals SRL produces Danabol 10mg and 50mg in the Republic of Moldova.	
Moldova		According to our legislation, a medicinal product is authorized with a dossier in CTD format, in line with ICH guidelines.	Y
Singapur	2022/9/23	No MET product for distribution in Singapore	N
Korea		N/A	N/A
Badan-Pom Indonesian Food and Drug Authority		N/A	N/A
Malaysia		N/A	N/A
Philippines	2022/7/7	No MET product registered in the Philippines	N

Other instutions	Response date	Response	MET medicine registration status
World anti doping agency		N/A	N/A
European Chemicals Agency	2022/9/2	No MET in database.	N
US Environmental Protection Agency (EPA)	-	Not responsible for this matter. Contact here: "EPA-Hero"	N/A
EPA-Hero		N/A	N/A
Germany - Chemical Industry association	2022/8/31	Forward this message to www.bpi.de and VFA	N/A
VFA - Verband forschender Pharma-Unternehmen / Association of researching Pharma companies			
Germany	2022/9/1	No overview of companies. Forward this message to BfArM	N/A
Bundesverband Pharmaz. Industrie		N/A	N/A
BfArM	-	No medicinal product with the active substance MET currently authorised in Germany	N
BVL	-	No Product with Methandienone in database.	N
Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		N/A	N/A
USA - Chemical Industry association		N/A	N/A
USA - Chemical Industry Society		N/A	N/A
Poland - Chemical Industry association		N/A	N/A
Philippines - Chemical Industry association		N/A	N/A
India - Chemical Industry association India (India Chemical Council, Vashi Office, Northern Regional Office, Southern Regional Office, Gujarat Chapter, Hyderabad Office)		N/A	N/A
Thailand - Chemical Industry association		N/A	N/A
Romania - The Romanian Association of International Medicines Producers (ARPIM)		N/A	N/A
Bulgaria - Association of reserach-based pharmaceutical manufacturers		N/A	N/A
Poland - PZPPF is the Polish Association of Pharma Industry Employers		N/A	N/A
Turkey - Association of reserach-based pharmaceutical manufacturers		N/A	N/A
Turkey - Association of chemical manufacturers		N/A	N/A
International council of chemical associations		N/A	N/A
Singapore Chemical Industry Council Limited		N/A	N/A
Singapore Association of Pharmaceutical Industries		N/A	N/A
South Korea Chemical Industry Council		N/A	N/A
Korea Chemicals Management Association		N/A	N/A
Korean Pharmaceutical Association		N/A	N/A
Indonesian Chemical Society		N/A	N/A
Global Business Guide Indonesia		N/A	N/A
Pharmaceutical Association of Malaysia (PhAMA)		N/A	N/A
Chemical Industries Council of Malaysia		N/A	N/A
Japanese METI (Ministry of Economy, Trade and Industry)	2022/10/11	No MET authorized formulations in Japan or overseas known	N
Japanese Anti-Doping Agency JADA	2022/10/11	Not aware of any companies manufacturing preparations containing MET.	N

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
令和4年度 分担研究報告書

LC/MS 法を用いたメタンジエノン定量法の構築と 個人輸入製品の分析

分担研究者 前川京子 (同志社女子大学薬学部)
研究協力者 堀 愛美 (同志社女子大学薬学部)
高橋知里 (同志社女子大学薬学部)
Mohammad Sofiqur Rahman (金沢大学大学院医薬保健総合研究科)

研究要旨

【目的】

Anabolic androgenic steroid (AAS) は、処方箋医薬品として再生不良性貧血等の治療に用いられるが、筋肉増強を目的に濫用されている実態がある。個人輸入によって入手された医薬品には、偽造医薬品をはじめ、低品質医薬品等の混在や不適正使用を加速する等、保健衛生上の危険性がある。AAS 偽造品や品質不良品が個人輸入される可能性があることから、インターネット上に流通するメタンジエノン (MET) 製品を試買し、品質を調査することを目的とした。

【方法】

昨年度に構築した MET の抽出法を一部改良し、高速液体クロマトグラフィー質量分析法により MET を定量した。試買した 15 製品とモルドバで販売されている MET 標準製剤を対象とし、各製品につき錠剤 3~6 個の定量結果を平均して含量を求めた。また、試買した 15 製品につき、類縁物質混入の有無を確認するため、MET 以外の AAS の分析を行った。

【結果】

抽出法を改良した結果、ポジティブコントロールサンプル中の MET 標準品の回収率は、100.7%と算出された。標準製剤である DANABOL に含まれる MET 含量は、101.6%であった。15 検体すべてに、MET が表示含量の 80.6~95.7%の範囲で含まれていた。一方で、MET 以外の AAS を類縁物質として含有する製品はなかった。

【考察】

個人輸入で入手した MET 製剤に、MET が含有されていることを確認した。濫用による健康被害を回避するためには、安易な個人輸入を避ける必要がある。

A. 研究目的

Anabolic androgenic steroid (AAS) は、蛋

白同化作用を有するステロイドホルモンの
総称であり、テストステロンに類似した構

造を有し、男性ホルモン作用を有する。AAS は骨粗鬆症や慢性腎疾患、悪性腫瘍、外傷、火傷などの重大な消耗状態、再生不良性貧血などの治療に用いられ、日本ではメテノロン酢酸エステルが処方箋医薬品として承認されている。一方で、AAS は筋肉増強剤としても使用され、ドーピング薬物として知られる。AAS 乱用（ドーピング）にかかる AAS の用量は、一般的に治療量の約 100 倍と言われており、心理的な変化や依存を引き起こすことが知られている。AAS には多くの副作用が知られており、血圧上昇、コレステロール値上昇、肝障害、心筋梗塞などが挙げられる[1]。AAS は、処方箋医薬品に指定されているので、本来は医師の処方箋によらなければ使用できないが、海外からの個人輸入により処方箋無しで入手可能である。海外では偽造薬 AAS や規格外 AAS の流通が確認されており[2-4]、本邦にも個人輸入を通して流通する可能性がある。

経口投与可能な AAS であるメタンジェノン (MET) は、テストステロンに類似した構造をしており、ステロイド骨格の 1 位 2 位に二重結合を、17 位にメチル基を有する点のみがテストステロンと異なる。米国では、スケジュール III 薬物に指定され、規制されている。チェコとスロバキアで流通している MET 製品を分析した結果、22 製品のうち、2 製品は含量が表示含量の 80% 以下であり、2 製品は MET が含まれない製品であったことが報告されている[3]。本邦において、AAS 偽造品や品質不良品が個人輸入される可能性があることから、インターネット上に流通する MET 製品を試買し、品質を調査することを目的とした。

昨年度は、精密質量が測定可能なフーリ

エ変換型質量分析計を用いて、MET 定量系を構築した。具体的には、逆相カラムを用いて水-アセトニトリル系の移動相にイソプロパノールを添加することでキャリーオーバーを解消できること、構造が類似したメチルテストステロンが MET 検量線の内部標準物質 (IS) として使用できることを明らかにした。一方、錠剤からメタノールを用いた MET の抽出では、MET 標準品のみを抽出したポジティブコントロール溶液の回収率が、 $92.8 \pm 2.7\%$ (N=3) であり 100% を下回ることが明らかになった。そこで昨年度は、ポジティブコントロール溶液の回収率を 100% に補正をすることで、錠剤中に含まれる MET を定量した。

今年度は、錠剤中の MET の含量をポジティブコントロール溶液の抽出効率で補正することなく定量を可能とするため、一部、抽出法の改良を行った。具体的には、ポジティブコントロール溶液と検量線溶液の調製においても試料溶液の調製と同様に抽出操作を行うように変更した。また、抽出の際に採取する上澄液の量を全サンプルで一定となるように調製した。本定量系を用いて、試買した製品、及びモルドバで承認されている MET 標準製剤 DANABOL に含まれる MET 含量を定量した。また、試買した製品につき、類縁物質混入の有無を確認するため、MET 以外の AAS の分析を行った。

B. 研究方法

B-1 試料

金沢大学において、google Japan を検索エンジンとして、MET 製品を扱う個人輸入代行サイトを検索し、2019 年 12 月 25 日から 2020 年 1 月 6 日までの間に注文可能な全て

の MET 製品（計 4 製品 15 検体）を購入したものを試料とした。試料は、金沢大学より供与された。

モルドバで承認されている MET 製剤である DANABOL 10 mg を MET 標準製剤とした。

東京化成工業（東京）より、MET（#H1193, Lot H4FHF、純度 97.5%）及びメチルテストステロン（#M0435, Lot YNV3C2）を購入した。

B-2 試料の前処理

日局に記載されているエストリオール錠、プレドニゾロン錠の前処理に準じ、メタノールを用いて、製品、及び標準製剤 1 錠から MET を抽出した。すなわち、試料溶液の調製では、各製品 1 錠の質量を精密に量り、乳鉢を用いて粉末とした。MET 約 2 mg に対応する量を精密に量り、蒸留水 1 mL を加え、超音波を用いて粒子を小さく分散させた。MeOH 5 mL を加えて 10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を 5 mL 分取した。さらに MeOH 5 mL を加え、同様の操作を 2 回繰り返す、それぞれの上澄液 5 mL を合わせた。IS として、4 mM メチルテストステロンの MeOH 溶液 1 mL を加えた後、MeOH を加えて全量を 20 mL とした。この液 1 mL を正確に量り、MeOH を加えて全量を 20 mL とした。さらに、この液 1 mL を正確に量り、MeOH : LCMS 用蒸留水 = 65 : 35 を加えて 10 mL とし、0.22 μ m のフィルターでろ過し、試料溶液とした。

ポジティブコントロールサンプルは、MET 標準品 2 mg を精密に量り、テストサンプルと同様に 3 回の抽出操作を行い、上澄液 15 mL を合わせた。この液に、内部標

準溶液を加えた後、MeOH を加えて全量を 20 mL とした。試料溶液の調製法と同様に希釈しポジティブコントロール溶液とした。

内部標準法による検量線の調製は、段階希釈した MET 標準品（10, 5, 2, 1, 0.5, 0.2 mM）2 mL に蒸留水 1 mL、MeOH 3 mL を加えて 10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を 5 mL 分取した。同様の操作を 2 回繰り返す、それぞれの上澄液 5 mL を合わせて 15 mL とした。この液に、内部標準溶液を加えた後、MeOH を加えて全量を 20 mL とした。試料溶液の調製法と同様に希釈し、IS として 1.0 μ M メチルテストステロンを含む MET 検量線用標準溶液（5.0, 2.5, 1.0, 0.5, 0.25, 0.1 μ M）を作製した。

B-3 LC-MS による定量

調製した溶液は、高速液体クロマトグラフィ（UltiMate 3000 HPLC システム、Thermo ScientificTM, Massachusetts, USA）で分離後、Q Exactive システム（Thermo ScientificTM）の Targeted single ion monitoring（T-SIM）により測定した。MET（C₂₀H₂₈O₂）は、m/z 301.21621、メチルテストステロン（C₂₀H₃₀O₂）は、m/z 303.23186 とし、共にプロトン付加体として検出した。測定条件は下記の通りとした。

<HPLC 条件>

移動相：（溶媒 A）0.1%酢酸 含有 AcCN :
Water = 3 : 7 （溶媒 B） AcCN : IPA =
9 : 1

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

注入量：2 μ L

流量：0.3 mL/min

タイムプログラム：0-7 min: 5-50%B, 7-

7.1 min: 50-95%B, 7.1-10 min: 95% B, 10-10.1 min: 95-5%B, 10.1-14min: 95-5% B
カラムオープン：40°C

<MS 条件>

イオン化法：加熱エレクトロスプレーイオン化 (H-ESI) 法
測定モード：ポジティブイオンモード
シーガス：窒素
シーガス流量：50 arb unit
AUX ガス：窒素
AUX ガス流量：10 arb unit
スプレー電圧：+3.5 kV
ベーパーライザ温度：300 °C
キャピラリー温度：250 °C

検量線用標準溶液における測定対象化合物と IS のピーク面積比を求め、検量線用標準溶液の調製濃度を X、ピーク面積比を Y とし、重み付け $1/Y^2$ を用いて $Y=aX+b$ にあてはめ、線形最小二乗法により傾き a 及び Y 切片 b を算出した。作成した検量線により、測定試料中に含まれる MET 濃度を定量した。

1錠あたりに含まれる MET の含量 (mg) は、下記の数式を用いて求めた。

1錠あたりに含まれる MET の含量 (mg) = 検量線から求めた MET 濃度 (μM) \times 200 (希釈倍数) \times 0.02 (L) \times 300.2089 (g/mol) \times (1錠の質量 (mg)) / (秤取量 (mg)) \times 1/1000 (mg/ μg)

さらに算出された MET の含量 (mg) を表示含量 (10mg、もしくは 5 mg) で除して含量 (%) を求めた

B-4 類縁物質の検出

試料溶液は、高速液体クロマトグラフィ

ーで分離後、Q Exactive システムの Full-Scan Mass Spectrometry (Full MS) / data dependent MS2 モードで測定した。測定条件は下記の通りとした。

<HPLC 条件>

移動相：(溶媒 A) 0.1%酢酸 含有 AcCN : Water=3 : 7 (溶媒 B) AcCN : IPA=9 : 1
カラム：Shim-pack FC-ODS 3 μm , 2.0 \times 75 mm
注入量：2 μL
流量：0.3 mL/min
タイムプログラム：0-0.5 min: 0%B, 0.5-7min: 0-95%B, 7.1-10 min: 95% B, 10-10.1 min: 95-0%B, 10.1-14min: 0% B
カラムオープン：40°C

<MS 条件>

イオン化法：加熱エレクトロスプレーイオン化 (H-ESI) 法
測定モード：ポジティブイオンモード
Scan range：(Full MS) m/z 100 to 1000 (dd-ms2 / dd-SIM) m/z 200 to 2000
シーガス：窒素
シーガス流量：50 arb unit
AUX ガス：窒素
AUX ガス流量：10 arb unit
スプレー電圧：+3.5 kV
ベーパーライザ温度：300 °C
キャピラリー温度：250 °C

Compound Discoverer 3.1 (Thermo Fisher SCIENTIFIC) のメタボロミクス用 work flow で解析を行った。

C. 研究結果

C-1 MET の定量分析

MET 標準製剤、及び試買した製品の MS クロマトグラムの一例を図 1 に示す。MET

は約 3.9 分に、メチルテストステロンは約 4.9 分に溶出された。定量に用いた検量線の一例を図 2 に示す。相関係数は、 $R^2=0.9914$ であり、良好な直線性を示した。

定量結果を図 3 に示す。ポジティブコントロール溶液の MET 標準品の回収率は、 $100.7\pm 5.4\%$ (N=9) と算出された。標準製剤である DANABOL の含量は、 $101.6\pm 2.5\%$ (N=3) であった。15 製品のうち、1 錠あたりの含量 (%) が最も低い製品は、7-5-D1-TH-100 であり、 $80.6\pm 3.3\%$ (N=6) であった。一方、最も高い含量 (%) を示した製品は、2-10-C3-TH-100 であり、 $95.7\pm 9.1\%$ (N=6) であった。

C-2 類縁物質の検出

チェコとスロバキアにおける MET 偽造品の調査に用いられた 25 種の AAS[3] を Full MS によりスクリーニングした(表 1)。MET 以外は検出されなかった。

MET の面積値の 1%以上の面積をもつピークの化合物が 17 種類検出された。このうち 4 種類は、その構造が推定された。構造推定では、試料溶液から取得された MS2 スペクトルとプリカーサーイオンからの分子量情報を用いて、mzCloud スペクトルライブラリ (Thermo Scientific™) に登録されている標準品を検索した。含有が推定された物質のうち、3 種は、 α -Lactose、Bis (4-ethylbenzylidene) sorbitol、D-(+)-Maltose であり、添加剤と考えられた。残り 1 種は、(3-methoxy-1,13-dimethyl-9,11,12,13,14,15,16,17-octahydro-8H-cyclopenta[a]phenanthren-17-ol と推定され、テストステロンの European Pharmacopoeia (EP) impurity J として知られる

Androstenedione Methylenolether と類似した構造を有していた (図 4)。

D. 考 察

精密質量が測定可能なフーリエ変換型質量分析計を用いて、標準製剤、及び試買した MET 製品に含まれる MET を定量した。製品から MET の抽出では、MET は構造が類似しているエストリオール錠、プレドニゾン錠の日本薬局方の定量法に準じて、メタノール抽出を実施した。昨年度の検討では、MET 標準品のみを抽出したポジティブコントロール溶液の回収率が 100%を下回ったため、錠剤中に含まれる MET の含量は、標準品の回収率で補正することにより求めた。今年度は、ポジティブコントロールサンプルと検量線サンプルについてもテストサンプルと同様に抽出操作を行い、抽出時に採取する上澄液の量を全サンプルで一定となるように変更した。結果として、ポジティブコントロール溶液の回収率が 100.7%となり、錠剤中の MET の含量をポジティブコントロール溶液の抽出効率で補正することなく定量が可能となった。

錠剤に含まれる MET の含量には多少のばらつきが認められたが、個人輸入サイトで購入した 15 検体すべてに MET が表示含量の 80.6~95.9%の範囲で含まれていた。標準製剤 DANABOL に含まれる MET 含量 (101.6%) と比較すると、インターネットを介して試買した製品に含まれる MET の含量は、わずかに低値であった。また、Full MS によるスクリーニングでは表示成分 (MET) 以外の AAS を類縁物質として含有する製品はなかった。その他含有が推定される化合物が見出されたが、これらを同定

するには、標準品を用いる必要がある。濫用による健康被害を回避するためには、安易な個人輸入を避けるべきである。

E. 結論

LC-MSを用いて個人輸入により入手した錠剤中に含まれるMETを定量した。15製品すべてに表示含量の80%以上のMETが含有されていることを確認した。

F. 引用文献

1. Liu JD, Wu YQ: Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132(18):2229-2236.
2. Coopman V, Cordonnier J: Counterfeit drugs and pharmaceutical preparations seized from the black market among bodybuilders. *Ann Toxicol Anal*. 2012; 24(2):73-80.
3. Tircova B, Bosakova Z, Kozlik P: Development of an ultra - high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of anabolic steroids currently available on the black market in the Czech Republic and Slovakia. *Drug Test Anal*. 2019; 11(2): 355-360.

4. Fabresse N, Gheddar L, Kintz P, Knapp A, Larabi IA, Alvarez JC: Analysis of pharmaceutical products and dietary supplements seized from the black market among bodybuilders. *Forensic Science International*, 2021; 322, 110771.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 1. 堀 愛美、高橋 知里、Rahman Mohammad、朱 飛宇、朱 姝、Robin Schreiber、吉田 直子、木村和子、前川 京子、LC/MS法を用いたメタンジェノン測定法の構築と個人輸入製品の分析、日本薬学会第143年会(札幌、2023年3月27日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

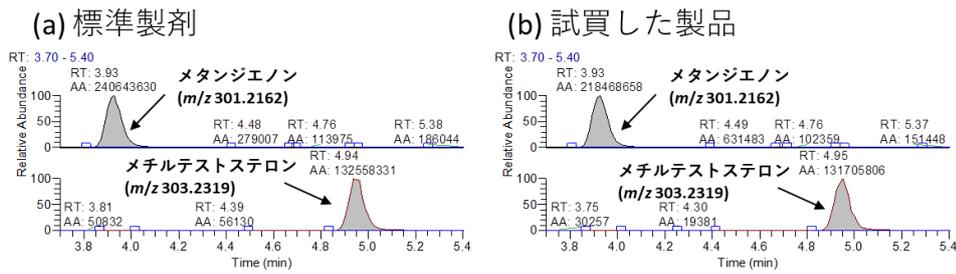


図1 標準製剤(a)、及び試買した製品(b)のマスキングクロマトグラム

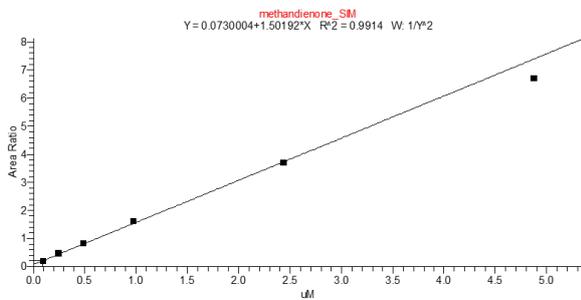


図2 メタンジエノン標準品の検量線

表1 チェコとスロバキアにおけるMET偽造品調査に用いられた25種のAAS

AAS名	組成式	m/z (positive ion mode)
Boldenone cypionate	C ₂₇ H ₃₈ O ₃	411.2894
Boldenone undecylenate	C ₃₀ H ₄₄ O ₃	453.3363
Clenbuterol	C ₁₂ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	277.0869
Drastanolone propionate	C ₂₃ H ₃₆ O ₃	361.2737
Fluoxymesterone	C ₂₀ H ₂₉ FO ₃	337.2173
Chlorodehydromethyltestosterone	C ₂₀ H ₂₇ ClO ₂	335.1772
Mesterolone	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	305.2475
Methandienone	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	301.2162
Methenolone enanthate	C ₂₇ H ₄₂ O ₃	415.3207
Nandrolone decanoate	C ₂₈ H ₄₄ O ₃	429.3363
Nandrolone phenylpropionate	C ₂₇ H ₃₄ O ₃	407.2581
Nandrolone undecanoate	C ₂₉ H ₄₆ O ₃	443.352
Oxandrolone	C ₁₉ H ₃ O ₃	307.2268
Oxymetholone	C ₂₁ H ₃₂ O ₃	333.2424
Stanozolol	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O	329.2587
Testosterone cypionate	C ₂₇ H ₄₀ O ₃	413.305
Testosterone decanoate	C ₂₉ H ₄₆ O ₃	443.352
Testosterone enanthate	C ₂₆ H ₄₀ O ₃	401.305
Testosterone isocaproate	C ₂₅ H ₃₈ O ₃	387.2894
Testosterone phenylpropionate	C ₂₈ H ₃₆ O ₃	421.2737
Testosterone propionate	C ₂₂ H ₃₂ O ₃	345.2424
Testosterone undecanoate	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	457.3676
Trenbolone acetate	C ₂₀ H ₂₄ O ₃	313.1798
Trenbolone enanthate	C ₂₅ H ₃₄ O ₃	383.2581
Trenbolone hexahydrobenzylcarbonate	C ₂₆ H ₃₄ O ₄	411.253

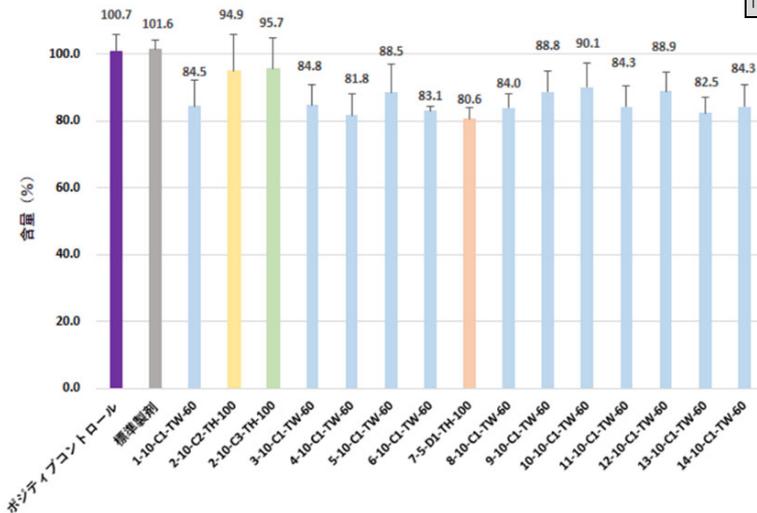
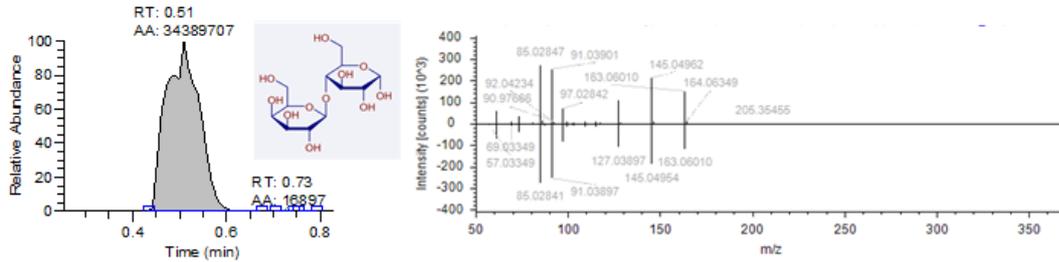


図3 メタンジエノン含量 (%) の定量結果

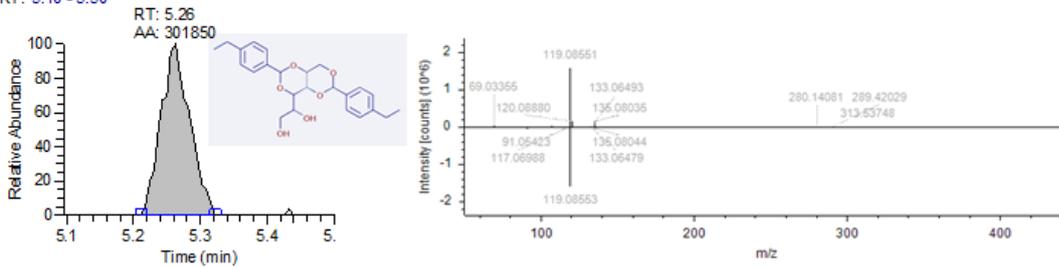
(a)

RT: 0.25 - 0.85



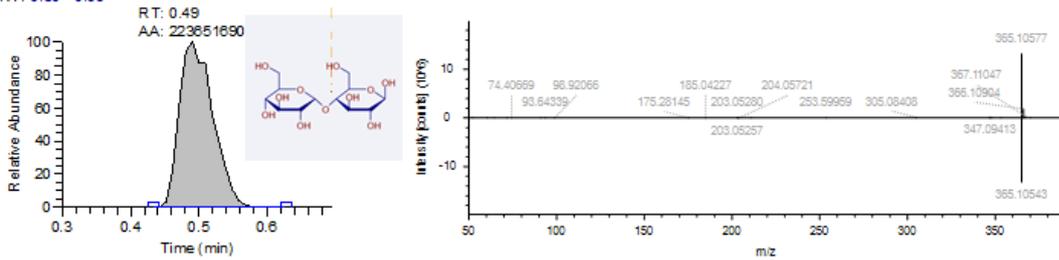
(b)

RT: 5.10 - 5.50



(c)

RT: 0.30 - 0.69



(d)

RT: 3.75 - 4.30

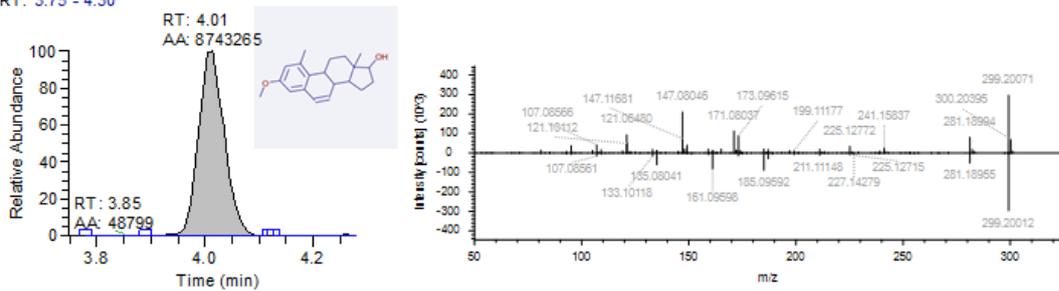


図4 含有が推定される化合物のMSクロマトグラム (左) とMS2スペクトル (右)
MS2スペクトル (ミラープロット) は、上側に試料溶液のMS2スペクトルを、下側にmzCloudの参照MS2スペクトルを表示している。(a) α -Lactose, (b) Bis(4-ethylbenzylidene)sorbitol, (c) D-(+)-Maltose, (d) 3-methoxy-1,13-dimethyl-9,11,12,13,14,15,16,17-octahydro-8H-cyclopenta[a]phenanthren-17-olと推定された。

Ⅲ. 研究成果の刊行・発表に関する一覧表

研究成果の刊行・発表に関する一覧

1. 論文

- 1) Mohammad Sofiqur Rahman, Naoko Yoshida, Miho Hanafusa, Ayaka Matsuo, Shu Zhu, Yukiko Stub, Chisato Takahashi, Hirohito Tsuboi, Ryo Matsushita, Keiko Maekawa, Kazuko Kimura, Screening and quantification of undeclared PGF2 α analogs in eyelash-enhancing cosmetic serums using LC-MS/MS, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 219, 20 September 2022, 114940, 1-7p, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114940>, Accepted 11 July 2022

2. 国際会議、国際講演

- 1) 木村和子、Combating Substandard and Falsified Medicines、適正な医薬品の供給・品質管理・使用に向けた薬事行政、JICA/JICWEL 2022年7月21-22日 オンライン

3. 国内学会

- 1) 堀 愛美、高橋 知里、Rahman Mohammad、朱 飛宇、朱 姝、Robin Schreiber、吉田 直子（一般社団法人 医薬品セキュリティ研究会）、木村 和子（一般社団法人 医薬品セキュリティ研究会）、前川 京子、LC/MS法を用いたメタンジエノン測定法の構築と個人輸入製品の分析、日本薬学会第143年会 札幌 2023年3月27日

4. 国内講演

- 1) 吉田直子（一般社団法人 医薬品セキュリティ研究会）、女性薬学研究者奨励賞、新技術を活用した低品質・偽造医薬品の製剤学的実態解明ならびに検出法の開発に関する研究、日本薬学会第143年会 札幌 2023年3月26日
- 2) 木村和子（一般社団法人 医薬品セキュリティ研究会）、日本の偽造医薬品事情－医薬品の脆弱性－、本薬学会第143年会 札幌 ランチョンセミナー 2023年3月26日 共催（一社）偽造医薬品等情報センター
- 3) 吉田直子、医薬品セキュリティ対策～偽造医薬品の脅威と課題～、日本包装学会第86回シンポジウム 東京（web開催）2022年11月28日

令和4年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
「国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究」
令和4年度 総括・分担研究報告書

2023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

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

2. 研究課題名 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健学総合研究科・特任教授

(氏名・フリガナ) 木村 和子・キムラ カズコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 同志社女子大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 小崎 眞

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業2. 研究課題名 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・教授(氏名・フリガナ) 前川 京子・マエカワ ケイコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 和田 隆志

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

2. 研究課題名 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健研究域附属A I ホスピタル・マクロシグナルダイナミクス

研究開発センター・助教

(氏名・フリガナ) 吉田 直子・ヨシダ ナオコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 同志社女子大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 小崎 眞

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業2. 研究課題名 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・特任助教(氏名・フリガナ) 高橋 知里・タカハシ チサト

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

2. 研究課題名 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健学総合研究科・特任助教

(氏名・フリガナ) RAHMAN MOHAMMAD SOFIQUR・ラーマン ムハンマド

ソフィクル

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

2. 研究課題名 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健学総合研究科・博士研究員

(氏名・フリガナ) 朱 妹・シュ シュ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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