

201523024A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

インターネットを通じて国際流通する医薬品の 保健衛生と規制に関する調査研究

平成27年度 研究報告書

研究代表者 木村 和子

平成28（2016）年3月

報告書の [修正・差し替え] について

報告書の一部仮名化のため、以下の通り [修正・差し替え] しました。

文献番号：201523024A

課題番号：H26-地球規模 A-指定-003

補助金名：厚生労働科学研究費補助金

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

年度・研究成果の区別：平成27年度 総括・分担研究報告書

研究課題名：インターネットを通じて国際流通する医薬品の保健衛生と規制に関する調査
研究

研究代表者名：木村 和子

【修正理由】

web 公表にあたり仮名化すべきであった事業者に関する情報が仮名化されていなかったため、仮名化した文書に差し替えた。

年月日：令和3年10月26日

研究代表者 木村 和子

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

インターネットを通じて国際流通する医薬品の 保健衛生と規制に関する調査研究

平成27年度 研究報告書

研究代表者 木村 和子

平成28（2016）年3月

目次

I. 総括研究報告

インターネットを通じて国際流通する医薬品の保健衛生と規制に関する調査研究 木村和子	1
--	---

II. 分担研究報告

1. 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向 木村和子・吉田直子	8
2. 模造薬による健康被害に関する調査 坪井宏仁・木村和子・吉田直子 Mohammad Sofiqur Rahman	26
3. 個人輸入オメプラゾール製剤と東南アジア流通品との比較 谷本剛・吉田直子・木村和子・杉浦さくら	41
4. 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究 吉田直子・木村和子・Zhu Shu・松下良	82

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	110
-------------------------------	-----

I . 総括研究報告

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)
総括研究報告書

インターネットを通じて国際流通する医薬品の保健衛生と規制に関する調査研究

研究代表者 木村 和子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

研究要旨

【目的】インターネット上の医薬品販売サイトには国内で許可を受けた正規販売サイトの他に、個人輸入代行サイトが多数存在する。このようなサイトを通じて海外から個人輸入された医薬品には模造薬、無承認薬、禁止薬、無評価薬、品質不良品が紛れ込み、処方箋未確認販売や、服薬指導の欠如や誤指導、不適正使用の誘発、無資格販売など重大な保健衛生上の問題が存在する。消費者には医薬品医療機器等法で許可を受けた正規サイトと個人輸入代行のような規制外サイトとの識別は困難である。そこで、平成 26 年度から開始した当研究班では世界の模造薬対策や発生した模造薬による健康被害の実態を紹介する。さらに、個人輸入薬の保健衛生や、模造薬の侵入態様や特徴を明らかにするとともに、真贋判定法を開発して模造品の鑑別や遡及調査を可能にして、消費者の安易なアクセスの防止や啓発に役立てるとともに、我が国の模造薬対策の強化に資する。

【方法】(1) 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向：①文献検索・情報収集 ②国際会議への参加 (2) 模造薬による健康被害に関する調査：PubMed に検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」を適用してヒットした 2015 年 2 月以降の英語論文の内容を確認し、模造薬による健康被害論文を抽出した。(3) 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究：真正性調査と品質試験を行うとともに、ハンディ NIR による異同識別を試みた。(4) 個人輸入オメプラゾール製剤と東南アジア流通品との比較：日本で入手した個人輸入品と、カンボジアとミャンマーの薬局から購入した東南アジア流通品のうち、共通する製造会社のオメプラゾール製品を対象として溶出プロファイル分析、赤外分光分析、ラマン散乱分析、X 線 CT 画像分析を行った。

【結果及び考察】(1) 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向：欧州評議会医薬品犯罪条約が 5 か国の批准により発効した。医薬品の履歴管理システムの EU 規則が公布され、WHO 加盟国メカニズムでも各国の履歴管理システムの実施状況が集積され、APEC LSIF の研修プログラムでは履歴管理システムのパイロットプロジェクトが提案された。APEC では模造薬対策支援ツールキットの作成が進んでいた。(2) 模造薬による健康被害に関する調査：模造薬による健康被害が記載された論文は 2 編で、1 編ではナイジェリアとギニアビサウにおける模造抗てんかん薬によるてんかんの増悪に関する 2 事件、もう 1 編では粗悪な漢方薬「Tiger King」による肝障害発生の事件が報告されていた。(3) 個人輸

入レビトラの真正性と品質に関する研究：個人輸入代行サイト（15 サイト）から、28 サンプルを入手した。真正性調査の結果、28 サンプル中、11 サンプル（40%）が真正品、17 サンプル（60%）が模造品だった。適切な成分の含有が確認された 10 サンプルはすべて真正品であり、シルデナフィルまたはタダラフィルが検出された 17（63%）サンプルはすべて模造品であった。真正品は、シンガポールまたは米国から発送され、模造品は、中国または香港から発送されていた。NIR による異同識別の結果、模造品は正規品とは異なるスペクトルを示した。（4）個人輸入オメプラゾール製剤と東南アジア流通品との比較：個人輸入品と東南アジア流通品とで共通の製造会社は 2 社あり、それぞれのオメプラゾール製品各 3 製品（カプセル）について、分析を行った。溶出プロファイルでは、個人輸入品の溶出性に問題は認められなかったが、東南アジア流通品において、本来溶出しないはずの酸性条件下でのオメプラゾールの溶出と分解が認められ、その後の中性条件下では十分な溶出が得られず、腸溶性皮膜が十分に機能していないことが示唆された。赤外分光分析において、個人輸入品と東南アジア流通品に明らかな差異は認められなかった。ラマン散乱分析では、1 製品において、個人輸入品と東南アジア流通品それぞれの顆粒表面皮膜から得られたラマンスペクトルが異なっており、X 線 CT 分析では、それぞれの顆粒構造に違いがみられた。

【結論】模造医薬品による健康被害報告が後を絶たない中で、国際的には医薬品犯罪条約が発効し、各国では履歴管理システムの導入などが進展して模造医薬品規制の枠組みが整ってきた。

一方、我々が個人輸入したレビトラ錠の 60%が模造医薬品であり、それらが本来のバルデナフィル以外の PDE-5 阻害薬を含有しており、有害作用の発生も懸念された。また、同じ製造会社の同一製品名の製品であっても、個人輸入品と東南アジア流通品で品質や皮膜組成、製剤構造に差異が認められたことから、製造工程が異なる可能性が示唆された。日本にも品質不良品がインターネット経由で個人輸入される恐れがあり、個人輸入医薬品による健康被害を未然に回避するために、警戒を怠らずに、消費者に対する強力な注意喚起が必要であると考えられる。

分担研究者

谷本 剛
(同志社女子大学薬学部・教授)
坪井 宏仁
(金沢大学医薬保健研究域薬学系・准教授)
吉田 直子
(金沢大学医薬保健研究域薬学系・助教)

てインターネットにアクセスするハードルが低くなった。しかし、インターネット上の医薬品販売サイトは国内で医薬品医療機器等法で許可されたサイトの他に、許可の対象ではない個人輸入代行サイトが多数存在し、海外から消費者が安易に医薬品を入手する窓口となっている。個人輸入した医薬品には模造薬、無承認薬、無評価薬、禁止薬、品質不良薬が含まれ、処方せん薬の処方箋未確認販売、不適切な説明書などによる不適正使用の誘発、無資格販売など重大な保健衛生問題が含まれていることを当研究班はこれまで明らかにしてきた。個人輸入薬により日本で健康被害が発生したこともある（横浜 H19、出雲 2011、

A. 研究目的

一般用医薬品のインターネット販売が広く認められ（H26 6 12）、消費者が医薬品を求め

奈良 H23、kuramoto 2015 など)。しかし、消費者には国内の医薬品販売業者の正規サイトと、問題のある医薬品個人輸入代行サイトとの判別は困難である。模造薬等の日本の発生件数はすでに世界3位という民間団体の報告もある(PSI 2015)。世界的に模造薬の規制強化が図られている中で、締め出された模造薬が日本に押し寄せるのを防止する必要がある。

そこで、世界の模造薬対策や健康被害の実態を継続的に情報収集する。また、個人輸入薬の保健衛生上の実態を把握し、模造薬の特徴や侵入態様を明らかにするとともに非破壊での模造薬の真贋判定法の開発を図り、模造薬の検出能力を向上させる。アジアでの流通品との比較からも、個人輸入の危険性を新たな角度から明らかにする。以て模造薬の侵入抑止や消費者の啓発に役立て、我が国の模造薬対策の強化に資することを目的とした。

B& C. 研究方法及び結果

平成 27 年度に取り上げたのは次の 4 テーマであった。

- (1) 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向
- (2) 模造薬による健康被害に関する調査
- (3) 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究、並びに
- (4) 個人輸入オメプラゾール製剤と東南アジア流通品との比較。

各分担研究の目的、方法、結果、考察の概要は以下の通りであった。

(1) 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向

分担研究者 木村和子

研究協力者 吉田直子

【目的】欧州や米国をはじめとするグローバルな模造薬対策について情報収集し、我

が国の対策の参考に資する。特に模造薬品対策として世界的に進められている医薬品の履歴管理制度の最新事情に注目する。

【方法】文献、情報収集とともに、2015 APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security に参加した。

【結果】

1. 欧州評議会 (CoE) 医療品犯罪条約が 5 か国の批准により 2016 年 1 月 1 日発効した。締約国会議の開始にはさらに 5 か国の批准が必要である。
2. 偽造薬品指令 2011/62/EU で導入が決まった処方せん薬個包装の安全機能委任規則が公布され、2019 年までにほとんどの EU 加盟国で端末検証型の履歴管理システムが稼働することになった。
3. WHO 加盟国メカニズムにおいて履歴管理システムが検討され、各国の導入状況が収集・公表された。模造薬対策としてデータマトリックス方式の導入が進んでいた。
4. WHO 監視モニタリングシステムの概要が公開され、すでに 940 件の模造薬報告が集積していた。
5. 「2015 APEC LSIF グローバルな医薬品の完全性と流通網防衛に関する研修プログラム」が 2015 年 8 月にセブで開催され、模造薬品検出技術やインターネット販売のツールキットの作成、履歴管理パイロットプロジェクトの提案がなされた。

【考察】欧州評議会医薬品犯罪条約が発効するとともに、二次包装レベルのデータマトリックスによる医薬品履歴管理システムが、欧米、アジア、南米などで整備されてきた。これらの規制強化の影響が徐々に現れるものと考えられる。欧米等から締め出された模造薬

薬品がこの枠組みの外にある日本などの国々に拡散しないよう、警戒が必要である。

(2) 模造薬による健康被害に関する調査

分担研究者 坪井宏仁

研究協力者 木村和子、吉田直子、

Mohammad Sofiqur Rahman

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

【方法】PubMed を用いて、検索式「counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious AND (medicine OR drug)」で、2015年2月から2016年2月の間にPubMedに掲載された文献を新たに検索した。ヒットした全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造薬による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果】203の論文がヒットし、全文を確認でき、英語で書かれた文献は73であった。通読したところ、26の論文が模造医薬品関連の内容で、そのうち模造薬による健康被害の内容が記載された論文は2編で、1編ではナイジェリアとギニアビサウにおける模造抗てんかん薬によるてんかんの増悪に関する2事件、もう1編では粗悪な漢方薬「Tiger King」による肝障害発生の事件が報告されていた。

【結論】これらの症例は、治療目的となる有効成分の欠如と偽装された有効成分による健康被害である。医薬品生産者の管理、流通経路の特定、個人の啓蒙などの更なる対策が必要であろう。

(3) 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究

分担研究者 吉田直子

研究協力者 木村和子、Zhu Shu、松下良

【目的】模造 ED 治療薬による健康被害が国内外で報告されている。本研究では、バルデナフィルを主成分とする ED 治療薬レビトラについて、インターネット上の個人輸入代行サイトを介した試買調査を実施し、その真正性と品質を明らかにすることを目的とした。

【方法】2015年4月に、個人輸入代行サイトを介してレビトラ 20 mg 錠、10 mg OD 錠（国内未承認規格）および 100 mg 錠（世界未承認規格）を購入した。入手したサンプルについて、製造販売業者に対する真正性調査と、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 分析による定性と定量を行い、さらに、ハンディ近赤外分光分析 (NIR) により、正規品と偽造品の非破壊的な異同識別を試みた。対照として、日本で正規に市販されているレビトラ 20 mg 錠（正規品）を用いた。

【結果・考察】レビトラ錠を広告する個人輸入代行サイト（15 サイト）から、22 サンプルの 20 mg 錠、2 サンプルの 10 mg OD 錠および 4 サンプルの 100 mg 錠の計 28 サンプルを入手した。いずれのサイトでも、処方箋の提示は要求されなかった。真正性調査の結果、製造販売業者からの回答により、28 サンプル中、11 サンプル（40%）が真正品、17 サンプル（60%）が模造品であることが明らかになった。真正品は、シンガポールまたは米国から発送され、模造品は、中国または香港から発送されていた。また、模造品は真正品より安価だった。HPLC 分析の結果、試験した 27 サンプル中、適切な成分の含有が確認された 10 サンプルはすべて真正品であり、シルデナフィルまたはタダラフィルが検出された 17（63%）サンプルはすべて模造品であった。ハンディ NIR による異同識別では、正規品と真正品に差異は認められなかったが、模造品は正規品とは異なるスペクトルを示した。

【結論】インターネットを介した個人輸入により、異成分を含有する模造レビトラの国内

流入が認められ、これらを使用した消費者に予期しない健康影響が生じる可能性が示唆された。模造品による健康被害を抑制するために、消費者に対する医薬品の個人輸入に関する情報提供や強力な注意喚起と、個人輸入代行業者や発送業者に対す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。

(4) 個人輸入オメプラゾール製剤と東南アジア流通品との比較

分担研究者 谷本 剛 吉田直子

研究協力者 木村和子 杉浦さくら

【目的】 オメプラゾールは、過去に行われた調査により、東南アジアで流通していたオメプラゾール製品（東南アジア流通品）について、その約 40-50%が品質不良品であることが指摘された。当該品質不良品と同じ製造会社の製品がインターネット上で販売されていることから、当研究班は、平成 25 年度に、インターネット上に流通するオメプラゾール製剤（個人輸入品）を対象とした試買調査を実施したが、個人輸入品には製剤学的に明らかな品質不良は認められなかった。本年度は、東南アジア流通品と個人輸入品との品質差の原因を明らかにすることを目的とした。

【方法】 平成 25 年度の試買調査において入手した個人輸入品と、2010 年と 2013 年にそれぞれカンボジアとミャンマーの薬局から購入した東南アジア流通品のうち、共通する製造会社のオメプラゾール製品を対象として、溶出プロファイル分析、赤外分光分析、ラマン散乱分析、X 線 CT 画像分析を行った。

【結果・考察】 入手したオメプラゾール製品のうち、個人輸入品と東南アジア流通品とで共通の製造会社は 2 社あり、それぞれが製造するオメプラゾール製品計 3 製品（いずれもカプセル剤）について、分析を行った。溶出プロファイルを比較した結果、個人輸入品の溶出性に問題は認められなかったが、東南アジア流通品において、本来溶出ししないはずの

酸性条件下でのオメプラゾールの溶出と分解が認められ、その後の中性条件下では十分な溶出が得られず、カプセル内の顆粒表面の腸溶性皮膜が十分に機能していないことに起因する溶出性不良品の存在が示唆された。赤外分光分析において、個人輸入品と東南アジア流通品に明らかな差異は認められなかった。ラマン散乱分析では、1 製品において、個人輸入品と東南アジア流通品それぞれの顆粒表面皮膜から得られたラマンスペクトルが異なっており、X 線 CT 分析では、それぞれの顆粒構造に違いがみられた。

【結論】 同じ製造会社の同一製品名の製品であっても、個人輸入品と東南アジア流通品で品質や皮膜組成、製剤構造に差異が認められたことから、製造工程が異なる可能性が示唆された。これらの製造会社は、腸溶性製剤を製造する技術があるにもかかわらず、途上国向けに品質不良のオメプラゾール製剤を製造していると懸念される。本研究では個人輸入品の製剤的品質に問題は認められなかったが、日本にも品質不良品がインターネット経由で個人輸入される恐れもある。個人輸入された医薬品による健康被害を未然に回避するために、消費者に対する強力な注意喚起が必要であると考えられる。

D. 考 察

1. グローバル規制の方向性

21 世紀に入り、欧米を中心に模造薬規制の整備・強化がすすめられてきた。EU 模造薬指令で導入された複数の施策の中で流通履歴管理は一番最後の委任令公布となり、これをもって模造薬指令の完全施行の目途がついた。

WHO 加盟国メカニズムが流通履歴管理に関する実施状況を調査したことから、模造薬対策や医薬品の流通管理にはデータマトリックス方式による流通各段階での履歴管理が、主流となろうとしている実態が浮かび上がった。

た。今後この方式あるいはそのバリエーション（一次元バーコードや末端管理）による二次包装の履歴管理が多くの国の模造薬対策や医薬品流通管理として進行すると思われる。各国の模造薬取締はこれにより、一段と強化される。医薬品も模造薬も国際流通する物品であることから、国際流通品の履歴管理も求められよう。まだ、導入途上の国や全く手をつけていない国、異なる方式を採用する国などがあり、米国でも 2023 年の導入完成を目指している段階ではあるが、データキャリアによる医薬品の流通履歴管理は模造薬対策の軸になる模様である。その進展は今後も国際動向として掌握しておく必要がある。欧州委員会医薬品犯罪条約の実施状況についても批准国の増加や条約の効果を把握していく必要がある。

2. 健康影響の発生

模造薬による健康影響事例は、間歇的に発生しており、引き続き、Pubmed での調査を続ける必要がある。一方、模造薬の WHO 監視モニタリングシステムが 113 か国が参加して稼働しはじめ、広範な健康影響事例は WHO Medical Product Alert にも反映される。したがって WHO Medical Product Alert についても検索することにより、報文として現れにくい途上国の事例を把握することができる。今後の調査に当たり、考慮すべき出典である。

3. 個人輸入 ED 治療薬

レビトラの個人輸入でも同種の ED 治療薬であるバイアグラ(H23 度)、シアリス(H25 度)と同様に非常に高い割合で模造医薬品が送付されてきた。模造品には異成分が含有され、有害作用を引き起こす可能性があった。いずれの ED 治療薬も中国、香港から発送された計 70 サンプルのうち真正と確認されたのは 1 サンプルだけであり、他は模造(67 サンプル)または不明(2 サンプル)だった。また、レビトラ、シアリスの模造品は真正品よりも価

格が安く、バイアグラも極端に安いものは模造品であった。今後、模造薬の取締りや、消費者への警告を発する参考になろう。携帯 NIR は、異成分を含有する模造品の非破壊スクリーニング法としての可能性が示唆された。

4. 個人輸入品とアジア流通品の異同

アジアで流通しているオメプラゾール製剤の中に腸溶性の付与されていないものがあることから、同じ不良品が個人輸入されていないかを検査した。アジアで流通する不良品と日本での個人輸入品は同じ会社の製品でも製剤としては異なっており、個人輸入品で品質不良品はなかった。しかし、アジア流通の不良品が紛れ込まない保証はない。また、アジアの国々で腸溶性が付与されていない甚だしい不良品が流通していることは、保健衛生上はもとより、人道上でも大きな問題である。

E. 結 論

欧州委員会医薬品犯罪条約の発効や流通履歴管理システムの導入により、欧米その他の地域で模造薬対策強化が現実のものとなった。一方、日本には異成分含有の模造薬が個人輸入されており、製剤特性を偽った製品も入る可能性がある。日本が模造薬のターゲットにならないよう、十分な対策・警戒が必要である。

F. 健康危害情報

インターネット輸入代行業から異成分を含有する模造医薬品が送付された。健康被害の発生も有り得る。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naoko Yoshida, Midori Numano, Yoko Nagasaka, Kaori Ueda, Hirohito Tsuboi, Tsuyoshi Tanimoto and Kazuko Kimura, Study on health hazards through medicines purchased on the Internet: a cross-sectional investigation of the quality of anti-obesity medicines containing crude drugs as active ingredients, BMC Complementary and Alternative Medicine December 2015, 15(1):430, Published 4 December 2015, doi:10.1186/s12906-015-0955-2, 全 11

- 2) 吉田直子, 身近に迫る模造医薬品, Nikkei Drug Information 2015.04, 029-032.

2. 講演・講義

- 1) 木村和子, なぜ、今、模造医薬品なのか?, 日本医薬品卸勤務薬剤師会, 2015年5月15日, 東京
- 2) 木村和子, 偽造薬: 日本と世界の動向, NPO 法人「つくし会」, 明祥株式会社主催, 2015年6月19日, 金沢
- 3) 木村和子, ボーダレスメディシンーIT化の落とし子ー, 日本製薬団体連合会 PM セミナー, 2015年9月4日, 東京
- 4) 木村和子, Universal Access to Medicines 2015年11月4日 金沢大

学大学院医薬保健総合研究科 (医学博士課程) 【環境と健康総論】

- 5) 吉田直子, OTC 医薬品の安全性ー忍び寄る偽造医薬品の脅威ー, 2015 年度日本 OTC 医薬品協会安全性情報部会, 2015年11月13日, 金沢
- 6) 吉田直子, 偽造医薬品の脅威と撲滅に向けた取り組み, Hokusiku Women Researchers' Network シンポジウム, 2015年12月5日, 金沢
- 7) 木村和子, 世界の模造医薬品と日本ー日本は無縁かー第 32 回びわ湖国際医療フォーラム, 2016年1月23日

3. 学会発表

- 1) 眞田智子, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子, インターネットを介して個人輸入されたシアリスの真正性と品質に関する研究, 日本薬学会第 136 年会, 2016年3月26-29日, 横浜
- 2) 大西美宇, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子, インターネットを介して個人輸入されたフルコナゾール製剤の真正性と品質に関する研究, 日本薬学会第 136 年会, 2016年3月26-29日, 横浜
- 3) 杉浦さくら, 吉田直子, 谷本剛, 坪井宏仁, 木村和子, インターネットを介して個人輸入されたオメプラゾールの真正性と品質に関する研究, 日本薬学会第 136 年会, 2016年3月26-29日, 横浜

Ⅱ．分担研究報告

1. 医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向
(木村和子・吉田直子)
2. 模造薬による健康被害に関する調査
(坪井宏仁・木村和子・吉田直子・Mohammad Sofiqur Rahman)
3. 個人輸入オメプラゾール製剤と東南アジア流通品との比較
(谷本剛・吉田直子・木村和子・杉浦さくら)
4. 個人輸入レビトラの真正性と品質に関する研究
(吉田直子・木村和子・Zhu Shu・松下良)

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)
分担研究報告書

医薬品犯罪条約の発効と医薬品流通規制の国際動向

分担研究者 木村 和子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
研究協力者 吉田 直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

研究要旨

【目的】欧州や米国をはじめとするグローバルな模造医薬品対策について紹介し、我が国の対策の参考に資する。本年は特に模造医薬品対策として世界的に進められている医薬品の履歴管理制度の動向をハイライトした。

【方法】文献収集、情報収集に加えて、2015 APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Securityに参加した。

【結果】

1. 欧州評議会 (CoE) 医療品犯罪条約が5か国の批准により2016年1月1日に発効した。締約国会議の創始にはさらに5か国の批准が必要である。
2. 模造医薬品指令 2011/62/EU で導入が決まった処方せん薬個包装の安全機能について委任規則が公布され、2019年までにほとんどのEU加盟国が端末検証型の医薬品履歴管理システムを稼働させることとなった。
3. WHO 加盟国メカニズムにおいて履歴管理システムが検討され、各国の導入状況が収集・公表された。回答国の模造薬対策として二次包装レベルでデータマトリックスによる流通全段階管理方式の導入が進行していた。
4. WHO で模造造医薬品報告を収集する WHO 監視モニタリングシステムの概要が公開された。すでに113か国が研修を受講し940件の模造薬報告が集積していた。
5. 「2015 APEC LSIF グローバルな医薬品の完全性と流通網防衛に関する研修プログラム」が2015年8月にセブで開催され、模造医薬品検出技術やインターネット販売のツールキットの作成、履歴管理パイロットプロジェクトの提案がなされた。

【考察】模造薬対策強化のため欧米で条約や新法の作成が進行したが、2023年に施行される米国医薬品流通網防衛法を除き、施行が現実のものとなった。二次包装レベルの医薬品履歴管理システムは、欧米だけでなく、アジア、南米などでも整備が進んでいた。各国の規制強化の影響が追々現れるものと考えられる。欧米等から締め出された模造薬がこの枠組みの外にある日本などの国々に拡散しないよう、警戒が必要である。

A. 研究目的

2010-2013年に欧州と米国で模造医薬品を対象とした条約や法律が次々と成立し、模造医薬品の発生や、正規流通網への侵入を阻止する規制が強化された。その完全施行に向けて準備が進行または完了しつつあった。模造医薬品をターゲットにした初めての国際条約や法律の施行（準備）状況、特に、本年度最も動きが大きかった医薬品の履歴管理制度を中心に紹介し、以て我が国の模造医薬品対策の参考に資する。

B. 研究方法

B-1. 情報、文献の収集

主にインターネットにより情報や文献を収集、整理し、私訳した。

B-2. 国際会議への参加

2015 APEC LSIF グローバルな医薬品完全性と供給網防衛に関する研修プログラム (2015 APEC LSIF Training Program on Global Medical Product Integrity and Supply Chain Security) : 2015年8月24-26日 (フィリピン セブ市)

C. 結果

C-1. 欧州評議会 (CoE) 医療品犯罪条約の発効¹⁾

2011年10月28日に署名のため開放されたCoE医療品犯罪条約が、2015年9月までにCoE加盟国4か国(ハンガリー、モルドバ、スペイン、ウクライナ)と非加盟国(ギニア)1か国が批准書を寄託し、2016年1月1日からすべての批准国に対して発効した。

この条約の履行状況は締約国会議でモニターされる(第25条)。締約国会議は10番目の批准国が署名して1年以内にCoE事務局長により召集される(第23条)。したがって、条約の履行状況がモニターされるためにはさらなる批准国の増加が必要である。

2016年3月現在、CoE47加盟国のうち12か国が署名を済ませ、非加盟国も2か国が署名しているため、次なる批准国の出現を期待する。日本は米国などとともCoEオブザーバ国である。

C-2. 処方せん薬個包装の安全機能²⁾³⁾

模造医薬品指令2011/62/EUにより導入された主な規制は1)個包装に安全機能(Safety feature。以下SFと記す)を付与 2)有効成分の品質確保 3)オンライン薬局 である。

2) 3) はすでに規則が公布・施行されている(木村 厚生労働科学研究費補助金平成26年度研究報告書)。最後に残った1)は2015年10月2日委任令(EU)2016/161「ヒト用医薬品包装に装着する安全機能規則詳細」として採択され、2016年2月9日に官報で公布された。すべての加盟国に2019年2月9日から適用された(EU, 2016/161)。ただし、ベルギー、ギリシア、イタリアは施行を2022年まで延期することができる。期限前にSFを装着せずに上市されたものは有効期限まではそのまま流通させることができる。

C-2-1. 安全機能委任令

安全機能(SF)は固有識別子(Unique Identifier, UI)と開封・改ざん検証装置(Anti-tampering Device、ATD)からなる。医薬品の真正性を保証し、改ざん防止を図る新しい規制である。委任令(EU)2016/161(以下、安全機能令と称す)は、次の7点を含む(第1条)。

- (a) UI の技術的特性
- (b) SF の検証
- (c) UI 情報を蓄えるレポジトリー
- (d) SF を付さない処方箋薬・分類名リスト
- (e) SF を付す非処方箋薬・分類名リスト
- (f) 偽造の危険のある非処方箋薬と偽造の危険がない処方箋薬の各国当局から欧州委員会への通告手続き
- (g) (f) でなされた通告の迅速評価と決定手続き

安全機能令は ATD の技術的オプションを示しておらず、どのようなデバイスを使用するかは、製造者の選択に任される。

C-2-2 UI の技術的要件

UI は次の 5 点を含む

- ・ 製品コード：ISO15459 による 50 字未満、国際的に唯一、ISO 認証機関によって発行されるもの
- ・ シリアル番号：ランダム化された 20 文字以下
- ・ 国の還付番号または ID 番号（任意）
- ・ 有効期限
- ・ バッチ番号

UI も ISO15418 及び ISO15434 に準拠する。

UI の仕様は次の通り

- UI は二次元バーコード（データマトリックス ECC200）に搭載される
- 最低限の印刷品質を有する
- 判読可能なフォーマット

図 1. 2 次元バーコードの例 ³⁾

C-2-3. 複数バーコードの貼付について

- 医薬品の真正性と同定用には 2 次元バーコードのみ使用可能
- 真正性と同定以外の用途に QR コードの使用可
- 複数加盟国の UI または還付番号を単一の UI に搭載しても良い

C-2-4. 安全機能の検証

1. 検証システム

この追跡システムは流通の最初と最後で検証するものであり、流通途中の各段階で検証するものではない。

システムの一端は製造業者であり、UI を包装に印刷し、安全なレポジトリーに蓄積する。

もう一端は薬局/病院であり、真正性を確認し、ATD の完全性をチェックする。

中間地点の卸は次の場合リスクに基づいて SF を検証する：

- ・ 製品が、製造・販売承認取得者またはその代理人から直接供給されない場合
- ・ 製品が他の卸や薬局から返品された場合

図 2. 末端検証+リスクベース検証システム ³⁾

2. UI の解除

一般則として、UI は医薬品が消費者に提供された段階で解除される。例外は

- ・ 病院は医薬品を物理的に所持した段階で、何時でも解除できる。
- ・ 包装品の一部が供給される場合は、包装が最初に開封される段階で、UI は検証され、解除されるべきである。

3. 末端検証システムの除外

- ・ 消費者への医薬品供給者でも加盟国は次の者の検証/解義務を免除することができる。獣医師、歯科医師、眼鏡技師、パラメディック
- ・ この場合、供給元の卸が検証/解除を行っていないなければならない
- ・ 薬局及び医療機関は除外されない

4. 偽造被疑薬

医薬品包装に不正開封・改ざんされた形跡や、真正ではないと疑われる場合

- ・ 製造者は当該品を販売、流通してはならない
- ・ 卸は当該品を流通、供給、輸出してはならない
- ・ 薬局、病院その他国民に医薬品を供給する権限が与えられている者は当該品を消費者に供給してはならない。
- ・ 偽造や不正開封・改ざんを疑った者は速やかに当局に通報すること

5. レポジトリーシステム

(1)レポジトリーシステム

レポジトリーシステムは正規の UI の貯蔵庫であり、供給網のどこからでも検証/解除を行うことができる。当局の監視のもとに関係者によって設立される。情報・データ中央ルーター（ハブ）と国または超国家的レポジトリーから成る。それぞれの役割は次の通り。

ハブ：国境を超える場合にはルート of 検索/情報及び並行輸入では新旧バッチ番号の結合

(超)国家レポジトリー:シリアル番号や UI 状態など重要データの蓄積及び薬局/医療機関及びほとんどの卸の検索場所となる。

データのアップロードはハブ及び(超)国家レポジトリーの両者で行える。EU 内に存在する。

図 3. レポジトリーシステム³⁾

(2) 特徴

レポジトリーシステムの機能は次の通りである：

- ・ 真正性の検証と UI の廃止
- ・ 偽造発生の可能性の検出
- ・ レポジトリー間の相互操作
- ・ 商業データ、秘匿データ、個人データの保護
- ・ 即時の反応：300ms
- ・ すべての UI 操作を記録する(監査証跡)

加盟国はレポジトリーシステムを監視し、委任令を施行する。」 8/4

(3) アクセス

レポジトリーシステムの検索が行えるのは、身元、任務、正規性が検証されたユーザーである。

加盟国当局は次の目的でレポジトリーシステムと蓄積情報にアクセスできる。

- ・ レポジトリー機能の監視と偽造発生の可能性の調査
- ・ 償還
- ・ 医薬品の安全性監視または薬剤疫学

(4) 監視

当局は領土内に存在するレポジトリーの機能を監督、監視する。

当局は領土内で使用されるレポジトリーの管理に貢献し管理委員会に参加する

監視活動の報告は他の加盟国当局、欧州医薬品庁（European Medicines Agency:以下 EMA）及び欧州委員会（European Commission：EC）で共有される。

(5) SF の貼付/不貼付の例外リスト

規則では処方せん薬には SF を貼付義務があり、非処方箋薬には SF 貼付義務はない。

しかし、偽造リスクや偽造由来リスクの評価により例外が設けられている。

処方箋薬で SF が免除されるのは：ホメオパシー薬、放射性医薬品、ATMP（advanced therapy medicinal products；最先端治療薬、例えば遺伝子治療薬、細胞治療薬、組織工学治療薬など）、医療用ガス、非経口栄養剤、造影剤、アレルギーテストと抗原。

非処方箋薬で SF 貼付義務があるのは 模造薬造医薬品発生報告のあるオメプラゾールである。（委任令 2016/161 ANNEXI 及び ANNEXII 参照）

C-3. 世界保健機関 (WHO) の活動

C-3-1. 各国の履歴管理システム

2012年第65回WHO総会決議「WHA65.19 模造医薬品」⁴⁾により不良医療品/偽造医療品 (SSFFC) の抑止、規制のため貿易や知的財産権問題を排し、保健衛生上の観点から加盟国政府と事務局間で設立された加盟国間メカニズム (Member State Mechanism、以下MSM) の第4回会合が49か国1地域の政府が参加して2015年11月19-20日にジュネーブで開催され、第69回WHO総会にその活動成果が報告された⁵⁾。7項目に分かれた活動の中から、ここでは欧米で強化されている模造医薬品追跡能力について各国の状況を収集した「販売単位 (2次包装) の履歴管理」を紹介する (表)。これはMSMで設置された活動C作業部会 (議長国アルゼンチン) で検討されており、あくまでも現時点での経験を収集したものであり、今後変更もあるとされている。また、詳細はMedNet platformに掲載されている。

(解説) トレーサビリティとトラック&トレース
「履歴管理 (トレーサビリティ)」は消費財の生産起原と流通過程を同定できることを指す。「トラック (track) & トレース (trace)」もトレーサビリティを表すときに用いられるが、製品が流通経路のどこにあるかをいつでも辿ることができる能力 (Track) が含まれている⁵⁾。

医薬品製造業者は製造工程内では原材料から最終製品まで、各段階を把握できる「トレーサビリティ」をすでに何年も実施してきた。典型はバッチ・ロット番号で実施されている。これはリコールやSSFFCの警告に対応するには良いが、バッチ内の個々の単位を識別できない。また、三次包装レベルのトレースシステムでは、クラスター毎の識別はデータキャリアーを読むことにより可能だが、個々の

構成単位は識別できない。消費者に販売される二次包装単位での個別シリアルナンバーは販売単位での流通経路の再構築を可能とする。病院で施用される単位用量の一次包装が最もメリットが大きいが、実施は複雑で、産業レベルで費用もかかり、医療施設でシリアルナンバーを把握するためには人も設備も要する。そこで、ここでは、2次包装レベルの利用可能あるいは施行段階にあるものにフォーカスを当てた。

C-3-2. WHO 監視モニタリングシステム⁶⁾ (WHO Surveillance and Monitoring System)

WHO 監視モニタリングシステムの概要が2015年12月に公開された。このシステムは2013年7月に西アフリカで開始され、113か国300名以上の行政官が訓練を受け、2016年3月までにSSFFC 940件が報告されている。(日本は、米国、ヨーロッパ諸国等とともに未参加である)

目的

システムの目的は

- ・ SSFFC 医薬品の報告の改良
- ・ SSFFC の標的、程度、有害性をより正確に評価すること
- ・ 即座に協力、技術支援を提供すること
- ・ 医薬品迅速警告の発出
- ・ 加盟国がエビダンスに基づいて政策立案、投資が行えるよう有効エビダンスの詳細データを収集・解析
- ・ SSFFC 医療品の抑止、検出、対応する地域・国の規制能力の強化である。

このシステムは訓練を受けた薬事当局のフォーカルポイントが用いるもので、SSFFC 医薬品報告は電子的迅速警告様式により WHO に提出される。英語、フランス語、スペイン語、ポルトガル語が利用できる。

システム仕様

被疑 SSFFC 医療品を報告する加盟国もあれば、確定 SSFFC 医療品を報告する加盟国もある。WHO は報告を受け取ると自動的に安全に保たれたデータベースに搭載し、既報告と比較し一致点を同定し、詳細を加盟国に報告する。WHO は 72 時間以内に報告元フォーカルポイントとコンタクトしさらなる詳細を求め、要請があれば、技術支援を行う。

緊急

受領した報告が患者に有害作用の恐れがある場合は、WHO は 24 時間以内に報告元にコンタクトする。有害作用の恐れがなければ、WHO は 72 時間以内にコンタクトする。

深刻な事件の進行にたいして、WHO は可能な限り加盟国に技術支援を提供する。その内容は問題の原因究明調査とともに専門研究施設による協力も含む。

保健衛生上の脅威や広範な地域に影響がある場合は、報告元と協議し、医薬品警告 (Medical Product Alert) を発することも考慮する。

データ解析

WHO のデータ解析はフォーカルポイントと共に最大限の情報を収集し、確認する。解析者は最も危険で、供給網を脅かし、対応力や健康システムの弱点を突く医療品を同定する。

解析者は、合理的疑問の余地なく決定できる十分な情報がある場合は 品質不良品、偽造品、真正品、無登録薬、盗難/横流れ品に分類する。

地域ごとの報告数は図 4 の通りである。

図 4. 地域毎現報告レベル⁶⁾

薬効分類ごとの報告数は図 5 の通りである。

図 5. 薬効分類による医薬品の報告数⁶⁾

C-4. 2015 APEC LSIF グローバルな医薬品完全性と供給網防衛に関する研修プログラム (トラック 1)

これは、表記会合の一部に参加した記録である。

C-4-1. 研修プログラムのアウトライン

開催日 2015 年 8 月 24-28 日 (5 日間)

参加日 2015 年 8 月 24-26 日 (3 日間)

開催場所 フィリピン国セブ市 Cebu Waterfront ホテル

コース トラック 1 及びトラック 2
トラック 1 及びトラック 2 が平行して進められた。各トラックのテーマは次の通り。

トラック 1 : 模造医薬品検出技術 (2 日間) + インターネット販売 (2 日間) + 優良輸出入規範 (Good Import and Export Practice、以下 GIEP と記す (1 日))⁷⁾。分担研究者はトラック 1 の 1-3 日目に参加した。

トラック 2 : GMP (2 日間) + GIEP (1 日) + ドラック & トレース (2 日間)⁸⁾。実際には GIEP はトラック 1 及びトラック 2 の共同開催となった。

参加者 : トラック 1 の参加者は、主に政府関係者であったが、企業や NGO から講演者等が参加していた。トラック 2 には WHO/WPRO の担当者も参加していた。学術関係者はわずかと思われた。事務局によると約 150 名の参加であった (未確認情報)。

C-4-2. 研修プログラムの沿革

このプログラムは APEC LSIF (アジア太平洋経済協力 生命科学革新フォーラム Asia-Pacific Economic Cooperation, Life Sciences Innovation Forum) の研修プログラムとして開催されている。起源は 2012 年 USFDA (米国食品医薬品局) が RHSC (規制調和運営委員会 regulatory harmonization steering committee) に対して、医薬品の完全性と供給網防衛に関し、具体的成果を挙げべく複数年度にまたがるプロジェクトを提

案し、2013年から5年間のプログラム実施が承認されたものである。

5つのプログラムが今回平行して進められ、残る「小売薬局の技術的側面」は2016年2月のリマ会合で取り上げられる。リマでは薬局以外のプログラムも進める。今回議題となるインターネットについては、2016年夏の会合で改めて取り上げる予定である。

なお研修プログラムで提案される「ツールキット」とは各国・グループの取組方の参考や情報源に資するもので、強制的なものではない。

それぞれの研修は冒頭に到達目標が説明され、講演/パネルディスカッション、インタラクティブセッション(グループ討議)、全体討議、(講演)、まとめという順番で進行した。

C-4-3. 研修プログラムの内容

1. 模造医薬品検出技術

(1) 検出技術

米国食品医薬品局 (USFDA)、中国食品薬品検定研究所 (NIFDC)、シンガポール健康科学庁 (HAS)、米国薬局方 (USP) により講演が行われた。共通する見解としては、「一つの方法で十分というものはなく、状況に応じ組み合わせて使用することが必要である。多くのサンプルの処理には適切なスクリーニング試験が重要である」ということであった。スクリーニング法として非破壊で実施できる携帯ラマン分光法 (TRUSCAN) と携帯近赤外分光法 (NIR) への言及が主流だった。USFDAはCDX (in-house screening 法)、インドネシアやペルー、チリでは薄層クロマトグラム (TLC) や定色法を実施していた。注目された発言は以下の通り。

企業講演者：容器包装の偽造防止技術が多く開発されている。剤も含めた各パーツの偽造防止技術が必要。

中国食品薬品検定研究所 (NIFDC)：高速液体クロマトグラフィー (HPLC) や NIR を移動実験室 (mobile lab 車) に積んで国中を走り回っており、現在40台ある。近い将来にSSFFC、NIR スペクトル、包装、参考文献標準操作法 (SOP)、試薬、試験記録、車のデータなどすべてをデータベース化し、国中からモバイルでアクセスできるようにする構想を進めている。

(2) 検出法ツールキット⁹⁾

1) 提案内容について

ツールキットは今回のワークショップやその後提出される意見により、順次改善されるガイダンスである。2015年8月時点のものは次のような提案が計17個含まれていた。

提案1) 模造医薬品の発見に検出技術だけが特効薬ではない。検出技術は全体の調査の一部であり、法施行当局や税関、警察、局方、販売者、企業との協力関係の中で使用されなければならない。

提案2) 偽造医療品に対して外観検査だけでは不十分である。万能法があるわけではなく、科学的手段を組み合わせる必要がある。顕微鏡、分光法、クロマトグラフィー及び質量分析など学際的アプローチが必要である。

提案3) 個々の検出法の効用もアプローチによって異なる。使用者の必要性、機器に精通した人材の量と質、資金力、購買力などによる。

提案4) ~提案16) 略

提案17) 偽造医療品検出技術は今後も開拓され、付加されるべきである。

2) ツールキットの今後の取扱

各グループから多くの意見が出された。ファシリテータあてに検出技術ツールキットに対する意見を引き続き提供するよう要請され

た。中国 NIFDC Shaohong Jin 氏から、発せられた提案は実施することが重要であると強調された。

2. インターネット販売

(1) 各国実態

カナダ保健省 (Health Canada), ASOP (米国に拠点を置く NGO、Alliance for Safe on Line Pharmacies)、シンガポール健康科学庁 (HAS)、USFDA、ナイジェリア食品医薬品行政・規制庁 (National Agency for Food and Drug Administration and Control)、及びフィリピン食品医薬品庁 (FDA) が講演を行った。いずれの発表者からも医薬品の IT 販売で問題を抱え、取り組みを強化していることが述べられた。

(2) インターネット薬対策サーベイ (報告¹⁰⁾)

2014 年 5 月のソウル会合で実施が決まったサーベイの結果報告がなされた。カナダ、チリ、インドネシア、日本、パプアニューギニア、ペルー、フィリピン、シンガポール、タイ、米国が回答した。21 加盟国中 10 ケ国である。回答した国すべてがインターネット販売は健康危害を生ずると考えていた。最も購買が多いのは非処方箋薬で、筋肉増強剤、栄養補助剤、勃起不全薬、やせ薬などであったが、抗がん剤、抗うつ薬、降圧薬、感染症治療薬、抗炎症剤、肥満治療薬の購買報告も 1 件あった。報告書は全 53p あり APEC のサイトに掲載される。

(3) 非合法インターネット医薬品販売ツールキットについて¹¹⁾

医薬品のインターネット販売に対するツールキットに含まれる提案には次のようなものが含まれている。

提案 1) 消費者の認識を高めること、その中には不正オンライン販売者の脅威や安全な

医薬品の購入法を消費者や医療関係者をターゲットに啓発も含めること。

提案 2) オンラインで提供される違法品から消費者を守るため、法令、政策を強化すること

提案 3) 安全で正規に運営されているオンライン薬局と不正オンライン薬局や不正販売者とを識別すること

提案 4) ネット販売会社のモデル自主協約の作成

提案 5) インターポールのパンゲア作戦や WHO 締約国メカニズムへのフル参加

提案 6) 国家単一連絡点 (SPOC : Single Point of Contact) を活用し、規制庁、税関、取締当局の効果的共同を確立すること

提案 7) 政策決定者が積極的に参加し、SSFFC の製造、流通防止にリーダーシップを発揮すること

提案 8) 公的組織 私的組織、政府、インターネット販売会社、消費者、医療者などすべての関係者が参加し、解決策を創造、履行すること

(4) グループ討議

3 グループに分かれて議論した。参加したグループ C で、各国の医薬品インターネット販売規制状況は次の通りだった。

- i. 禁止 : フィリピン、ラオス、タイ、インドネシア
- ii. OTC のみ販売可 : 日本、マレーシア
- iii. 処方箋薬も販売可。香港 (現状ではない)、米国

参加国のネット販売の現状は米国とは随分異なることに留意すべきである。

(5) インターネットの模造医薬品防止対策に関する講演