

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

模造薬による健康被害に関する調査

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

Mohammad Sofiqur Rahman

(金沢大学大学院医薬保健総合研究科)

研究要旨

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

【方法】 PubMed を用いて、検索式「counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious AND (medicine OR drug)」で、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。

A. 研究目的

模造薬は新興国や発展途上国を中心に世界各地で流通しているが、その粗悪な品質のため、健康に害を与え、ときには死亡事故を起こすこともある。これは、個人の健康上の問題ばかりでなく、社会・公衆衛生の問題でも

ある。また、近年ではインターネットを通じた薬品販売網の拡大により、先進国にもその被害が及ぶ可能性が高まっている。世界保健機構 (World Health Organization: WHO) は、模造薬は先進国では医薬品の1%未満、発展途上国では10~30%存在すると報告している [1]。このような問題が想定できるに

も関わらず、世界的な問題の詳細は不明である。低品質医薬品による健康被害の実態に関する文献は、多少の報告はあるが、信頼性の高い報告が極めて少なく、正確な情報を得るのが困難である。たとえば、模造薬による健康被害はメディアの報道や規制当局の発表などにより、散発的または部分的に報告されることがあるが、メディアの報道は不正確または不十分なことがしばしばある。そこでわれわれは、学術論文により、より正確に模造薬による健康被害状況に関する調査をしてきた。

論文収集にあたって、PubMed を有効にかつ効率的に活用する方法を、「模造医薬品」を意味するさまざまな単語を検索式に用いてみることにし、その検索においてヒットした論文のうち、模造薬による健康被害を報告している論文において高頻度で使用されている単語（平成 25 年度に行った当研究事業において、IBM SPSS Text Analytics for Surveys®を用いて PubMed, Scopus, Web of knowledge よりキーワードを抽出し、われわれが実際に目を通した論文を比較した）を検索式に用いてみることで調査をした。その結果、キーワード検索だけで模造医薬品による健康被害事例を的確に抽出するのは困難であり、その他に簡素な方法が見つからないことから、模造薬に関するキーワードを用いてヒットした論文を一つ一つ読むこと以外に有効な方法はないとわかった。

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

B. 研究方法

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（最終検索日：2015 年 2 月 28 日）。ヒットした全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造薬による健康被害に関する論文を抽出した。なお、レビュー文献は、本調査の趣旨に合致しないため、含めなかった。

C. 結果

まず 203 の論文がヒットした。そのうち、全文を確認できたのは、73 で、その全てが英語で書かれていた。通読したところ、47 の論文は、SFFC (spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit) 薬に関する内容でないため除外した。残る 26 論文の内容を確認したところ、2 つの論文が計 3 つのケースを報告していた。そのうち 1 編には、ギニアビサウとナイジェリアでの抗てんかん薬での被害が各 2 例報告されていた（表 1）[2]。もう 1 編には、漢方薬 Tiger King にシルデナフィルが含まれていたと報告されていた（表 1）[3]。

2113 年の 5 月～6 月にギニアビサウ南部において、地域リハビリテーションサービスの一環として、てんかん治療に新しいフェノバルビタール薬が用いられた。同年 7 月までの報告では、117 名中 74 名の患者で、けいれんの頻度が増えたり、重積症状が起きたという。その内、けいれんのために死亡したと考えられる者が 2 名いたという [2]。

ナイジェリアでの報告は、2014 年 6～8 月のもので、やはり地域リハビリテーションサービスにおいてフェノバルビタール薬の供給元を変更し、新しいフェノバルビタール薬 (30mg) を使用したところ、120 名中 105 名 (88%) に、けいれんが再発したり、けいれんの頻度が増加した [2]。

それらの薬品を収集し、盲検化した上で 2 つの研究機関で測定した。疑われる 2 つの

ブランドのフェノバルビタール含有量を測定したところ、全く検出されなかったか、極微量（0.8～1.5%）が検出された。ギニアビサウで収集されたバッチは、崩壊しやすい上に、重量がかなりまちまちであった。それら新薬の製造元と流通経路は特定できず、有効成分の含有量から判断して、模造薬と考えられる[2]。それを受け、地域リハビリテーションサービスは新薬の使用を中止し、政府健康関連機関と WHO に報告した。2016年2月、WHO は「西アフリカにおける模造フェノバルビタール薬が流通している」を広報し、リベリア医薬健康製品統制局（the Liberia Medicines and Health Products Regulatory Authority, LMHRA）が 2015年12月に報告した内容を伝えた WHO の Drug Alert も、ギニアビサウにおけるフェノバルビタール薬に関する報告したが、製造会社とバッチナンバーは上記報告と同じであったが、manufacturing と消費期限の記載は異なっていた[4]。製造者の名前と住所は記載されておらず、ラベルにはスペリングミスがあった[4]（図 1、図 2）。

3番目のケースは、漢方薬 Tiger King に、記載のないシルデナフィルが含まれていた事件である。[3]。65歳の男性が3次救急の外来に急性肝障害で搬送されたことがきっかけで判明した。男性は、強精剤として Tiger King を用いたようである。成分分析を行ったところ、有効な量のシルデナフィルが含まれていたものの、生薬をいう触れ込みにも関わらず生薬成分は検出されなかった。また、肝障害を起こすと考えられる物質は、シルデナフィル以外には検出されなかった。男性は、取り立てて治療を行わなかったものの、入院3日間で全身状態と肝機能は回復してきた。退院後30日で肝機能は正常に回復した。シルデナフィルと肝障害の関連性を調査するために、規制当局と複数の製薬会社は行動を起こすべきであり、一般使用者への注意喚起と啓蒙が必要であろうと述べている[3]。本ケースは、

FDA も Public Notification of Medication Health Fraud で警告している[図 3]。FDA の実験室で本薬調査したところ、Tiger King には ED（Erectile Dysfunction、勃起不全）を治療する量のシルデナフィルが含有されていた。このような表記されていない成分が、ニトログリセリンなどの硝酸化合物と反応したり、危険なレベルの低血圧を招く危険もあると指摘されている[5]。

D. 考察

2015年2月から2016年2月の間に PubMed に掲載された模造薬とその健康被害について記載されている論文を、検索・抽出した。該当論文は結果に示した2編（1編は2例の報告）であった。

前年度までに判明したことは、PubMed は模造薬による健康被害事例を収集するデータベースとして他のデータベースと比べて優れており、適切な検索ワードを設定した上で抽出された論文を網羅的に読むことが該当論文を探すのに最適であることである。ウェブ上で得られるニュースや報告の類には、その他の報告も認められるが、本報告書の目的とは異なるため記載しなかった。

また、医薬品の製造者と流通経路を正確に把握し、非正規の医薬品流通の規制をすることは、消費者の啓蒙とともに必要であると考えられる[6]。

E. 結論

今回は新たに PubMed から得られた2例の模造薬による健康被害を報告した。しかしながら、これ以外にも模造薬の有効成分の含量不足等による健康被害が多く存在すると考えられるため、その調査方法も今後検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

参考のため、本年度の報告以前の健康被害の報告も掲載した（付録：表 2～4）。

G. 研究発表

なし

H. 引用文献

- 1) WHO, Counterfeit Medicines: an update on estimates 15 November 2006.
<http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/TheNewEstimatesCounterfeit.pdf#search=%27WHO+2006+counterfeit%27> (assessed on 31 March 2016).
- 2) Willem M Otte, Eric van Diessen, Pieter van Eijsden, Frank van der Maas, Philip N Patsalos, Paul N Newton, Inácio C Alvarenga, Kees P Braun, Josemir W Sander. Counterfeit antiepileptic drugs threaten community services in Guinea-Bissau and Nigeria. *The Lancet Neurology* 2015; 14: 1075-1076.
- 3) Ran Nissan, Alina Poperno, Gideon Y Stein, Barak Shapira, Shmuel Fuchs, Ronny Berkovitz, Zipora Hess and Mickey Arieli. A Case of Hepatotoxicity Induced by Adulterated “Tiger King”, a Chinese Herbal Medicine Containing Sildenafil. *Bentham Science* 2016; 11:1-5.
- 4) WHO Medical Product Alert. Falsified phenobarbitone tablets circulating in West Africa. Medical Product Alert N° 1/2016.http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert1_2016_Fev_FalsifiedPhenobarbitalWestAfrica_EN.pdf?ua=1 (assessed on 31 March 2016)
- 5) FDA Medication Health Fraud. Public Notification: Tiger King Contains Hidden Drug Ingredient.
<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/MedicationHealthFraud/ucm383364.htm>. (assessed on 31 March 2016)
- 6) Degardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 87: 167-75.