

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) 個人輸入レピ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医薬品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】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医

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たった。

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。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ナー I T 化の落とし子-, 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