

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 H26-28

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 (金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学)
木村 和子 (金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学)
谷本 剛 (同志社女子大学薬学部医薬品分析学)
研究協力者 Zhu Shu (金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学)
松下 良 (金沢大学医薬保健研究域臨床薬物情報学)

研究要旨

【目的】 模造 ED 治療薬(Erectile Dysfunction 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 (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ー (HPLC) 分析による定性と定量を行った。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。さらに、携帯近赤外分光分析 (NIR)、携帯ラマンおよび分光測色計により、正規品と模造品の非破壊的な異同識別を試みた。対照として、Bayer AG ドイツ本社より譲渡されたレビトラ 20 mg 錠を用いた。

【結果】 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。HPLC 分析の結果、試験した 28 サンプル中、適切な成分の含有が確認された 11 (40%) 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 (60%) サンプルはすべて模造品であった。また、偽造品では、日本市販品や真正品と比べて、縦と横が大きい傾向になかったが、厚みと重量について偽造品では有意差がある。US 版 (US 発送) を除く 20 mg 製品のうち、模造品のレビトラ 20 mg 錠あたりの価格は、真正品に比べて、有意に安かった (Student's t-test, $p < 0.05$)。US 版は模造品と他の 20 mg 製品より高かった。また、部分の偽造品の添付文書は関連性がある。NIR と携帯ラマン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。錠剤表面の色差測定では、模造品には正規品と分光反射率に大きな差異が認められる製品があったが、差異が認められない製品も存在した。

【考察】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たが、外観だけで模造品を判断することは難しく、これらを使用する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。外観観察は重要である。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ついては危険性に関する強力な注意喚起と、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。

【結論】個人輸入により入手するレビトラには模造品が混入しており、異成分含有により、健康被害が生じる恐れがある。非破壊分光分析により、模造品の識別が容易にできる可能性がある。

A. 研究目的

日本において、消費者は、インターネット等を利用して、個人で海外から医薬品を輸入できる状況にある。一方で、個人輸入された模造薬による健康被害が数多く報告されている¹⁾。2011年にErectile Dysfunction (ED) 治療薬のレビトラ錠（バルデナフィル錠）の模造品による健康被害が国内で報告されている²⁾。また、我々がこれまでに行った試買調査において、インターネットを介した個人輸入により、Erectile Dysfunction (ED) 治療薬であるバイアグラとシアリス、さらに女性用バイアグラと謳って広告されていたジフルカンの模造品の国内流入が確認されている。レビトラについては、未調査のため、その模造品の流通実態等は明らかではない。

そこで、本研究では、インターネットを介してレビトラを個人輸入し、真正性と品質を調査し、模造薬の流通を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究方法

1-1. 試買対象サンプルおよび購入数

対象医薬品は、レビトラ錠（Bayer 薬品株式会社）とした。

レビトラ錠として、世界で承認されている規格は2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、および10 mg OD 錠であり、このうち2.5 mg 錠と10 mg OD 錠は国内未承認である。また、10 mg OD 錠について、販売されている主な国は、ヨーロッパ連合、ブラジル、トルコ、台湾、アメリカおよびカナダのみであり、Staxyn®という名称で販売されている。なお、EUでは、2010年11月より販売されている。

サイト検索（3-2項を参照）の結果、ほとんどのサイトで20 mg 錠が販売されており、また承認規格のうち20 mg が最大であることから、購入する規格は20 mg とし、1サイトあたりの購入数は24錠以上とした。同一サイトに包装形態（箱やボトル）の異なるものが販売されている場合は、両製品を購入した。また、国内未承認規格である10 mg OD 錠と未承認規格である100 mg 錠は全て購入した。製品の注文は、2015年6月22日から7月8日に行った。

1-2. 購入サイトの選択方法

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「レビトラ 個人輸入」を用いて、日本語サイトを 2015 年 5 月 27 日から 2015 年 6 月 19 日に検索した。これらの検索式で抽出できたサイトのうち、以下の 1) ~3) の条件にあてはまるものを購入対象サイトとした。

- 1) 日本語サイトの中で、住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がないサイト
- 2) 犯罪サイト（当研究グループが偽造品を入手したことがあるサイト）
- 3) いずれの国でも未承認の規格（2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg および 10 mg OD 以外の規格）を販売しているサイト

1-3. 個人輸入代行サイトにおける確認事項

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

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

また、医薬品医療機器等法（薬機法）関連の記載事項を観察し、記録した。

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

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、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 つの製品とみなした。

サンプルコード例：13_I-20_{II}-B4_{III}-CN_{IV}-8_V-2

- 1) Table4 と対応した購入したサイトの番号
- 2) 規格（20,20 mg;10,10 mg;100,100 mg）
- 3) 包装（A1,PTPシートタイプ 1;B1,ボックスタイプ 1;B2,ボックスタイプ 2;B3,ボックスタイプ 3;C1,ボトルタイプ 1;C2,ボトルタイプ 2;C3,ボトルタイプ 3;C4,ボトルタイプ 4;C5,ボトルタイプ 5;D1,バラ）
- 4) 発送国（SG,シンガポール;HK,香港;USA,アメリカ;CN,中国）
- 5) 入手錠数

- 6) 同一サイトで購入した製品であり、同一郵便で届き、同一錠数入手できたが、ロット番号と有効期限が異なるものがあった。I～Vではサンプルコードを区別できないもののみ、入手日が早い順に番号を付した。

1-5. 製造販売業者に対する真正性調査

Bayer AG ドイツ本社へ、2016年2月26日に Bayer 薬品株式会社を通じて、入手製品の外観写真と質問票 (Annex 1) を Eメールで送付するとともに、入手製品そのもの (実物) を別途送付し、回答を依頼した。2016年3月から4月の間に1度催促を行い、2016年4月12日に回答を得た。

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販売業者の所在国における製造販売業の許可の有無及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。

1-6. 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、発送業者及び入手製品の許可の状況を確認するために行った。

2016年9月10日にEメールを利用して質問票 (Annex 2) 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。

1-7. 分析対象医薬品

正規品として、Bayer AG ドイツ本社より譲渡されたレビトラ 20 mg 錠 (Bayer 譲渡品) と、日本国内で正規に流通するレビト

ラ 20 mg 錠 (日本市販品) を用いた。定性・定量分析と薬物プロファイルでは、Bayer 譲渡品と日本市販品において差異を認めないことを確認した上で、日本市販品を対照として用いた。また、非破壊分析対照として、Bayer 譲渡品を用いた。

2-1. 入手製品の外観観察

2-1-1. 外観観察事項

入手した製品の外観観察では、Tool for Visual Inspection of Medicines (FIP) を参考に、日本市販品を対照として比較し、差異の有無を確認した。さらに、不適切な記載や色、汚れ、傷といった異常がないかを視覚的に確認した。販売包装及び添付文書はスキャンデータとして、PTP シートは写真として保存した。

2-1-2. 錠剤のサイズおよび重量の測定

錠剤のサイズは、デジタル外側マイクロメーター (MCD130-25, Niigata seiki Co., Ltd., Niigata) を用いて測定した。重量は、校正用分銅内蔵型分析天びん (GR-202, 株式会社エー・アンド・デイ, 東京) を用いて測定した。

2-1-3. 錠剤表面の観察

金属顕微鏡 (MT7100L, Meiji Techno Co., Ltd., Saitama, Japan) を用いて錠剤表面の観察を行った。200倍、500倍での錠剤表面を観察した。

2-1-4. 錠剤の色差測定

分光測色計 (CR-300, Konica Minolta Japan, Inc., Tokyo, Japan) を用いて錠剤表面の色彩を定量し、Bayer 譲渡品との色差

を測定した。測定径は 5 mm とし、正規品は 10 回、個人輸入により入手した製品は 5 回ずつ L*、a* および b* の値を測定し、得られた L*a*b* 値から、 $\Delta E^*ab = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$ を計算した。

なお、明度を L*、色相と彩度を示す色度を a*、b* で表しており、a* は赤方向、-a* は緑方向 b* は黄方向、-b* は青方向を示す。

3-1. 錠剤の分析

3-1-1. 定性・定量と薬物プロファイル分析

ED 治療薬レビトラ、バイアグラおよびシアリスのそれぞれの主成分であるバルデナフィル、シルデナフィルおよびタダラフィルについて、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を用いて、一斉に分離・定量できる以下の条件を確立し、分析を行った。

- ・ 装置 : SCL-10AVP System controller, SPD-M20A Prominence diode array detector, SPD-10A UV-VIS Detector, LC-10 AD Liquid chromatograph, DGU-12A Degasser, SIL-10ADVP Auto injector (SHIMADZU CORPORATION, Kyoto, Japan)
- ・ カラム : Mightysil RP18-GP (4.6×150mm, 5 μ m, Kanto Chemical Co., Inc., Tokyo, Japan)
- ・ カラム温度 : 40°C
- ・ 移動相 A : 20 mM ammonium formate:0.2% formic acid (1:1, v/v)
- ・ 移動相 B : acetonitrile

- ・ グラジエント条件 : A/B=80/20 (0-1 min) →40/60 (21-25 min) →80/20 (28-40 min)
- ・ 流速 : 1.0 mL/min
- ・ 観測波長域 : 190-420 nm
- ・ 定量時測定波長 (バルデナフィル) : 250 nm
- ・ 定量時測定波長 (シルデナフィル) : 293 nm
- ・ 定量時測定波長 (タダラフィル) : 283 nm
- ・ 注入量 : 10 μ L

この条件下で、個人輸入レビトラについて、主成分であるバルデナフィルの定性と定量を行うとともに、本条件下で得られたスペクトルを用いて、薬物プロファイル分析を行った。

1 製品につき 3 錠を測定し、表示量に対する有効成分の含量率 (%) を求めた。錠数が十分でない製品は、1 錠のみの含量を測定した。判定基準として、3 錠における有効成分の平均含量率が 90.0-110% に当てはまらないものを品質不良であるとした (USP ; 2014 版)。また、各成分の標準試薬との保持時間の一致と UV スペクトルの極大吸収波長の一致を確認により、含有成分の定性を行った。

3-1-2. 溶出試験

溶出試験は、U.S. Food and Drug Administration のホームページに記載の試験法に従った。1 製品につき 1 錠を測定した。レビトラ錠のインタビューフォームに従い、表示量に対する 15 分後の溶出率 80% 以上を適合とした。

3-1-3. ラマン散乱分析

携帯型ラマン分光分析装置 Inspector500 (SciAps Inc., WY, USA) を用いて、以下の条件により、ラマンスペクトルを得た。

- ・ 波長：1030 nm
- ・ パワー：30 mW
- ・ 露光時間：自動設定(最大 8.0 秒)
- ・ 測定回数：連続 5 回

得られたラマンスペクトルを目視で確認するとともに、目視および類似率 (マッチスコア) から、Bayer 譲渡品と真正品または偽造品との異同識別を行った。また、Pass/Fail メソッドテストを用いた真贋判定を行った。

- ・ Pass/Fail メソッドの作成には、対照として Bayer 譲渡品 20 mg 錠を用いた。さらに得られたスペクトルについて主成分分析を行うことにより、Bayer 譲渡品と真正品または偽造品の類似性を把握した。

3-1-4. NIR 分光分析

携帯型 NIR 分光分析装置 micro PHAZIR-GP™ (Thermo Scientific, MA, USA) を用いて、製剤全体に存在する成分由来の NIR スペクトルを非破壊的に得た。得られたスペクトルについて、視で確認するとともに、主成分分析を行うことにより、Bayer 譲渡品と真正品または偽造品の類似性を把握した。

3-1-5. 統計解析

有意水準を 5%または 1%として、Student's t-test を行った。解析には、SPSS

19.0.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) を使用した。

主成分分析は、携帯型ラマ散乱分析装置 Inspector500 制御ソフトに対応した TheUnscrambler (CAMO Software, Oslo, Norway) を使用した。

C. 結果

4-1. 購入対象サイト

3-2 の検索ワードで検索した結果、対象となる日本語サイト 70 サイトであった。3-2 の条件 1) ~3) により抽出された 23 サイトのうち 15 サイトより製品を購入した (Table 1)。購入したいずれのサイトからも処方箋の要求はなかった。

購入した 15 サイトの詳細は、以下の通りであった。

- 1) 日本語サイト 70 サイト中、住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がないのは 12 サイトだった。そのうち、住所と責任者名の両方の記載がないサイトは 5 サイト、住所の記載がないサイトは 3 サイト、責任者名の記載がないサイトは 4 サイトであった。責任者名、所在国については Table 4 に示す。
- 2) 過去に当研究室で行われた試買調査において偽造品が入手された犯罪サイト：2 サイト
- 3) 国内未承認規格である 10 mg OD錠を販売していたのは2サイトであった。いずれの国でも未承認である 100 mg 錠を販売していたのは、4 サイトであった。

購入しなかった 8 サイトについて、その理由を以下に説明する。

- 1) 注文したが、確認するメールが送付されなかった (4 サイト)。
- 2) 検索時には存在したが、購入時にはサイトが消滅していた (2 サイト)。
- 3) Web 上で注文できなかった (1 サイト)。
- 4) 商品の在庫がなかった (1 サイト)。

4-2. 個人輸入代行サイトの記載事項

特定商取引法の規定する通信販売における必要表示項目の実施状況を Table2 に示す。対象製品を購入した 15 サイト中、必要表示項目のすべてを記載しているサイトはなかった。

代表者氏名又は責任者氏名が記載されていたのは 6 サイト (40.0%)、事業者名称又は氏名が記載されていたのは 8 サイト (53.0%)、住所が記載されていたのは 7 サイト (53.0%)、電話番号が記載されていたのは 4 サイト (27.0%)、販売価格が記載されていたのは 15 サイト (100.0%)、送料が記載されていたのは 9 サイト (60.0%)、代金の支払い時期が記載されていたサイトは 8 サイト (53.3%)、製品の引渡時期が記載されていたサイトは 12 サイト (80.0%)、代金の支払い方法が記載されていたのは 13 サイト (87.0%)、返品の特約に関する事項が記載されていたサイトは 13 サイト (87.0%) だった。

また、薬機法関連の記載項目について Table 3 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 15 サイト

中 12 サイト (80.0%) で確認された。「ご使用の際は医師や薬剤師の指示に従ってください。」といった簡単な記載は、薬剤師への相談を勧奨する記載ありとした。「異常が生じたときはかかりつけの医師にご相談ください。」や「他の医薬品を服用中の方は医師又は薬剤師にご相談ください。」などの記載は、相談に関して条件がつけられているため、薬剤師への相談を勧奨する記載なしとした。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 13 サイト (87.0%) 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 (53.3%)、12 サイト (80.0%) および 7 サイト (47.0%) であった。

個人輸入に関する記載は 7 サイト (46.7%) で確認された (個人輸入代行に関する記載があるサイトを含む)。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 7 サイト (46.7%) であった。個人輸入に関する記載はないが、数量制限についての記載はあるサイトがあった (3 サイト)。個人輸入に関する記載はあるが、数量制限についての記載がないサイトもあった (3 サイト)。また、「在庫数量の範囲内にてお買い求めいただけます。」という記載は、数量制限の記載なしとした。

薬機法に関して記載していたサイトは 14 サイト (93.0%) であった。そのうち、個人輸入の数量制限について「薬事法で定められた数量」と記載されていたのが 5 サイトだった。

4-3. 入手製品と包装形態

入手した製品の規格は、20 mg、100 mg および 10 mg OD 錠であり、それぞれ 22 サンプル、4 サンプルおよび 2 サンプルを入手した (Table 4)。包装形態は、プラスチックバックにはいったバラ錠が 3 サンプル、PTP シートのみが 2 サンプル、ボックス (中は PTP シート) タイプが 17 サンプル、ボトルタイプが 6 サンプルだった。外箱またはボトルラベルに記載されている製品名は全て LEVITRA[®]であったが、プラスチックバッグで届いた 3 サンプルには製品名の記載がなかった。すなわち、ボックスタイプ 1 とボトルタイプ 1 は真正品であり、それ以外の包装形態は偽造品であった。

4-4. 入手製品の真正性

Bayer ドイツ本社からの回答により Annex 6 入手した 28 サンプルのうち、11 サンプルが真正品、17 サンプルが偽造品であることが明らかとなった (Table 4)。本真正性調査結果は、製品外観やロット番号、製造年月日、有効期限等から判断したものである。そのため、それらに問題が認められない製品に対する真正性の決定的な判断は、実際の包装、製品の徹底的な物理的および化学的分析を必要とするとのことであった。

4-5. 入手サンプルの包装観察と真正性

バラで届いた製品は、全てプラスチックバックに入っていた (Figure 3)。これらは、注文単位がボトルであったサイト 7、13 および 15 において注文した製品であった。また、サイト 7 とサイト 13 と 15 は注文単位がボトルだった。

PTP シートのみで届いた製品は、二つの個人輸入代行サイトを介して入手したが、表記言語により、1 つのタイプに分類できた (PTP 裏は右側 Figure 4-1、表は左側 Figure 4-2)。この PTP シートタイプは英語で表記されていた。PTP シートタイプは偽造品との回答を得た。

20 mg 錠のボックスタイプは、点字の場所、印刷の言語の違いにより、2 つのタイプに分類できた。中に入っていた PTP シートも、それぞれ異なるデザインであった。ボックスタイプ 1 (Figure 4-3) は真正品であり、ボックスタイプ 2 (Figure 4-4) は偽造品との回答を得た。ボックスタイプ 2 の中の PTP シートは、PTP シートのみで届いた偽造品 (PTP シートタイプ) と同じデザインであった。ボックスタイプ 2 には、Batch No は同じだが、使用期限が外箱と中の PTP シートで異なる製品があった。入手した 10 mg OD 錠 (ボックスタイプ 3, Figure 4-5) はすべて真正品であった。

ボトルタイプは、5 つのタイプに大きく分けられた。ボトルタイプ 1 は、サイト 2 と 12 から入手された 20 mg 錠で、外箱はなく、ボトルに貼付されたラベルに製品名称が印刷されていた (Figure 5-1)。これらのパッケージ、ラベルのデザインおよびボトル形状に正規品との差異は認められず、真正性調査において、ボトルタイプ 1 の 2 サンプルは、それぞれ真正品であった。ボトルタイプ 2 は、サイト 8 から入手された 100 mg 錠 (未承認規格) で、外箱はあり、正規品と印刷の色調が異なっていた (Figure 5-2)。ボトルタイプ 3 は、サイト 8 から入手された 20 mg 錠の偽造品で、外箱はあり、正面には 20 mg、側面には 100

mg と記載されていた (Figure 5-3)。ボトルタイプ 4 は、サイト 10 から入手された 20mg 錠の偽造品で、外箱はなく、正規品と印刷の色調が異なっていた (Figure 5-4)。ボトルタイプ 5 は、サイト 14 から入手された 20 mg 錠の偽造品で、外箱はあり、正規品と印刷の色調が異なっていた (Figure 5-5)。

発注錠数と入手錠数が異なるものがあり、サイト 5 において、注文数が 30 錠であったのに対し、おまけで 10 錠送ったとの連絡があり、40 錠届いた。届いたものは偽造品だった。ボックスタイプ 1 とボトルタイプ 1 は真正品だったがそれ以外の包装形態は偽造品だった。

4-6. 購入価格

輸入代行業者に支払った金額から、送料や輸入代行手数料を含む金額で 1 錠あたりの価格を算出した (Figure 1)。ただし、ボーナス (おまけ) として増量されたものについては、ボーナスを含まない錠数で算出した。

サイト上で「US 版レビトラ」と広告されていた US から発送されたレビトラ 20 mg 錠の 1 錠あたりの価格は、最も高価で、4,898 円であった。US 版レビトラ 20 mg 錠の価格は他のレビトラ 20mg 錠と比較してかなり高かったため、US 版レビトラを除く承認規格 (20 mg) のレビトラ 1 錠あたりの価格を計算したところ、最高値は 1,567 円、最安値は 327 円であった。そのうち、真正品のレビトラ (20 mg) 1 錠あたりの価格の最高値は 1,567 円、最安値は 987 円であった。また、偽造品のレビトラ (20 mg) 1 錠あたりの価格の最高値は 1,390 円、最

安値は 327 円であった。

US 版を除く真正品と偽造品のレビトラ (20 mg) 1 錠あたりの平均価格を比較すると、真正品 (平均 1216 ± 236.9 円) は、偽造品 (平均 840 ± 313.23 円) に比べて、有意に高価であった (Student's t-test, $p < 0.05$, Figure 2)。

未承認規格であるレビトラ 100 mg 錠 ($n=4$, 314.3 ± 12.8 円/錠) は、US 版を除くレビトラ 20 mg 錠 ($n=20$, 958.8 ± 336.5 円/錠) に比べ、有意に安かった (Student's t-test, $p < 0.01$)

US 版を除くレビトラ 20 mg 錠の価格は、日本での正規入手 (自由診療, Web 上でのハイドサーチによる相場は 2,000-2,500 円/錠) に比べ、安かった。

さらに包装形態ごとに、レビトラ 1 錠あたりの価格を算出した。

偽造品である 100 mg バラのレビトラは 3 サンプルあり、1 錠あたりの価格の最高値は 326.6 円、最安値は 300 円であった。

偽造品である 20 mg PTP シートのレビトラは 2 サンプルあり、1 錠あたりの価格の最高値は 1,390 円、最安値は 1134 円であった。

真正品である 20 mg (US 版) ボトルタイプ 1 のレビトラは 2 サンプルあり、1 錠あたりの価格の最高値は 4,898 円、最安値は 4878 円であった。

偽造品である 100 mg ボトルタイプ 2 のレビトラは 1 サンプルあり、1 錠あたりの価格は 323 円であった。

偽造品である 20 mg ボトルタイプ 3、4 および 5 のレビトラはそれぞれ 327 円、333 円および 333 円であった。

真正品である 20 mg ボックスタイプ 1 の

レビトラは 7 サンプルあり、1 錠あたりの価格の最高値は 1,567 円、最安値は 987 円で、平均 1,216±236.9 円であった。

偽造品である 20 mg ボックスタイプ 2 のレビトラは 8 サンプルあり、1 錠あたりの価格は 918.75±43.8 円であった。

真正品である 10 mg OD 錠ボックスタイプ 3 のレビトラは 2 サンプルあり、1 錠あたりの価格の最高値は 1,222 円、最安値は 1,067 円であった。(Table 5)

4-7. 振込先

サイト名や値段は違うが、振込先が同じサイトがあった (Table 6)。振込先 3 であった 4 サイト (サイト 7, 9, 13 および 15) から購入したサンプルは全て PTP シートで発送された偽造品であった。

4-8. 運送方法

運送は、国際特殊通常書留便 (11 便) と EMS 便 (17 便) の 2 種類であった。

4-9. 購入サイトと真正性

入手したサンプルの購入サイトについて、住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がないサイトが 19 サンプル、犯罪サイトが 5 サンプル、いずれの国でも未承認の規格を販売しているサイトが 4 サンプルだった。住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がないサイトから入手した 19 サンプルについて、6 サンプルが真正品、13 サンプルが偽造品との回答を得た。犯罪サイトから入手した 5 サンプルは真正品との回答を得た。すべての国でも未承認規格である 100 mg 錠を販売しているサイトから入手した 20 mg 錠 4 サンプルは、すべて

偽造品であった。

4-10. 添付文書

添付文書は、バラと PTP シートタイプには入っていなかったが、ボックスタイプには全て入っていた。ボトルタイプには 20 mg 錠にも 100 mg 錠にも全て入っていた (Table 4)。Table 13 に示したように、真正品は包装形態と使用言語が異なっているが、添付文書の内容はすべて同じだった。真正品と偽造品の添付文書を比較したところ、内容が異なっていた。例えば、冒頭の注意事項、使用上の注意、相互作用、副作用、過量投与の部分等であった。偽造品においては、ボトルタイプ 2、3、4 の有効成分は「バルデナフィル塩酸塩三水和物」と記載されたが、詳しい含量を記載されなかった。また、バックスタイプ 2 とボトルタイプ 2、3、4、5 には、禁忌や高齢者への投与など全て記載なかった。ボックスタイプ 2 には使用上の注意で「グレープフルーツジュースと一緒に飲まないでください。」を記載された。特のボトルタイプ 5 には、用法不十分などの誤記があった。用法用量で「性行為の 25～60 分前に経口摂取してください」しかと記載されなかった。用量について記載されなかった。また、副作用について、全然関係がない情報「世界で 7800 患者 ED 治療のために服用する」を記載された。また、偽造品の添付文書の原語と記載された内容は、偽造品ボックスタイプ 2 は英語とアラビア語の記載で内容はボトル 2～4 に類似しているが、異なる部分もあった。偽造品ボトルタイプ 2、偽造品ボトルタイプ 3 及び偽造品ボトルタイプ 4 すべて英語で内容も同じであった。また、ボトル

タイプ 2 には 100 mg 錠にも 20 mg 錠の添付文書が使われていた。しかし、ボトルタイプ 5 では、それぞれと異なっていた。特に、用量や、禁忌、副作用、相互作用等の注意事項に関する記載がなく、医薬品の添付文書として、不十分であった。

また、真正品と偽造品の添付文書の素材を比較したところ、使用している紙の質と色に違いが見られた。真正品の添付文書は白であり、偽造品の添付文書は灰色を帯びていた。

4-11. 製造国と販売国

入手したサンプルの製造国は、ドイツが 11 サンプル (40%) であり、これら全てが真正品であった。ドイツ以外の 17 サンプル (60%) は、全て偽造品であった。

入手したサンプルの販売国は、真正品である 11 サンプル中、ボックスタイプ 1 (7 サンプル) とボックスタイプ 3 (2 サンプル) はトルコであった。ボトルタイプ 1 は、US 製であった。20 mg 錠の偽造品 13 サンプルの Batch No について、ボックスタイプ 2 はイギリスとマルタで販売しているはずのものであり、ボトルタイプ 3、4 および 5 の Batch No は、いずれの国にも流通していない架空の番号であり、サンプルに販売国の記載はなかった。

未承認規格である 100 mg 錠には、製造国の記載がなかった。

4-12. 発送国

発送国は、US が 2 サンプル (7%)、シンガポールが 9 サンプル (30%)、中国が 15 サンプル (56%)、香港が 2 サンプル (7%) であった (Table 8)。

真正品 20 mg 錠であるボックスタイプ 1 と 3 は、シンガポールから発送された。偽造品であるボックスタイプ 2 は、中国から発送された。PTP シートのみで届いた、偽造品は、香港から発送された。ボトルタイプは、真正品であるタイプ 1 は US、偽造品であるタイプ 2、3、4 および 5 は中国から発送された。アメリカから発送された 2 サンプルは、注文したサイト上、US 版レビトラと記載された製品であった。

未承認規格の偽造レビトラ (100 mg) は、中国から発送された。国内未承認規格 10 mg OD 錠 (真正品) は、シンガポールから発送された。

4-13. 発送国と発送業者の実態調査

発送業者の所在国である、アメリカ、シンガポール、中国および香港の薬事規制当局に対して 2016 年 9 月 10 日に発送業者の販売業の許可等についての質問票を送付した。アメリカと香港及び中国からは、質問表に対する回答は得られていないが、当局の web ページ URL を入手した。香港の薬事規制当局である「Drug Office, Department of health」の web ページ上の、「Search Drug Dealers」において発送業者である「WS」は登録されていなかったが、製造販売業者である「BAYER HEALTHCARE LTD」は「wholesaler」の登録があることが確認された。中国の食品薬品监督管理局である「薬品経営企業」において発送業者である「梁天」「王伟」「林婷婷」など登録されていなかったが、製造販売業者である「Bayer Schering Pharma AG」は「生産厂商」の登録があることが確認された。

シンガポールからは返答がなく、2016 月 10 月に催促をしたが、回答は得られていない。

4-14. 税関申告表記

税関申告記載内容を Table 9 に示した。税関申告に記載された内容は、「Merchandise」、「雑貨」、「gift」および「other」で、それぞれ 3 サンプル、11 サンプル、10 サンプルおよび 4 サンプルであった。解読不明な記載のサンプルが 28 (100%) サンプルあった。

4-15. 入手製品の外観観察事項

4-15-1. 外観観察事項

外観観察として、Tool for Visual Inspection of Medicines に記載された観察項目について入手した 20 mg 錠を観察した結果、44 項目中 3 項目において、日本市販品と差異が認められる製品が 17 サンプル存在し、それらは全て偽造品であった。その詳細として、(1)偽造品において、外箱またはボトルは日本市販品と印刷の色調が異なっていた。また、偽造品の PTP シートにおいても、日本市販品と印刷の色調が異なっていた。(2) 日本市販品と偽造品の外箱またはボトルには Batch No.や使用期限の記載が確認されたが、ボックスタイプ 2 偽造品には外箱と中の PTP シートの違う使用期限が記載されていた。また、(3) 一部の偽造品のみにおいて、外箱はなし、PTP シートの破れや、錠剤表面に凹凸のある製品の存在が確認された。また、製造会社住所について、真正品と偽造品には同じ製造元住の記載されていたが、偽造品には、最終包装された場所の住所が記載されてい

ない。すべての真正品の包装の側面ではバーコードがあり、すべての偽造品の包装の側面でバーコードがない。

4-15-2. 錠剤のサイズと重量

錠剤の性状として、錠剤サイズと重量を確認した結果を Figure 7, Figure 7-1 に示す。

20 mg 錠では、横と縦の大きさはほぼ同等だったが、厚さは偽造品が真正品に比べて有意に厚かった (Student's t-test, $p<0.05$)。また、偽造品は、真正品に比べ、有意に重かった (Student's t-test, $p<0.05$)。

4-15-3. 錠剤表面の観察

金属顕微鏡を用いて、有色のコーティング錠であるレビトラ錠の錠剤表面を 500 倍拡大下で観察した結果、均一な着色が観察された Bayer 譲渡品と真正品に対して、偽造品の一部では斑点状の不均一な着色が認められた (Figure 9)。

4-15-4. 錠剤表面の色調と色差測定

入手した製品の錠剤表面の色調を目視で確認したところ、真正品の色は全て淡黄赤色だったが、偽造品では淡いオレンジ色、オレンジ色または淡黄色の錠剤も存在した。また、10mgOD 錠は全て白色だった。(Figure 8)

分光色測計を用いて錠剤表面の色を測定した。色差の有無は、Bayer 譲渡品を対照として、 $\Delta E^*ab = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$ の値により判断した。 ΔE^*ab の値が 1.5 より小さい場合、色差はないと考えられており、本研究でも、1.5 を基準として、色差の有無を確認した。

色差測定の結果を Table 10 に示した。Bayer 譲渡品と真正品では色差が認められなかった。一方、Bayer 譲渡品との有意な色差が認められる偽造品が存在したが、Bayer 譲渡品との色差が認められない偽造品も存在した。

4-16. 各種分析

含量と溶出率を測定した結果を Table 11-1 と Table 11-2 にそれぞれ示した。

20 mg 錠 22 製品について主成分であるバルデナフィル含量を測定した結果、13 製品 (59%) において、バルデナフィルは検出されなかった。未承認規格の 4 製品について含量を測定した結果、バルデナフィルは検出されなかった。また 10 mgOD 製品を除く 26 製品中、製品について溶出率を測定した結果、真正品 9 製品は、すべて日本市販品と同様の溶出プロファイルを示し、バルデナフィルを含有しない偽造レビトラ 17 製品では、日本市販品に比べて、崩壊の遅延が認められた。

レビトラ 20 mg 錠のうち、真正品である 9 製品では品質不良が確認されず、偽造品である 13 製品では品質不良が確認された。

4-16-1. 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 11-1 に示す。

日本市販品レビトラ 20 mg 錠の含量を測定した結果、3 錠の平均含量率が 21.0 ± 0.18 mg であった。入手したレビトラ 20 mg 錠 22 サンプル中 9 サンプルにおいて、日本市販品と同等のバルデナフィル含量が確認され、問題は認められなかった。これらの 1

錠あたりのバルデナフィル含量は、20.9-21.8 mg であった。他の 11 サンプルにおいて、バルデナフィルは検出されず、シルデナフィルの含有が確認された。また、残りの 2 サンプルにおいては、バルデナフィルは検出されず、シルデナフィルとタダラフィルが検出された。

未承認規格である 100 mg 錠 4 サンプルすべてにおいて、バルデナフィルは検出されず、シルデナフィルが検出された。

レビトラ 10 mg OD 錠 2 サンプルバルデナフィル含量は、規格通りであった。

4-16-2. 薬物プロファイル分析

薬物プロファイル分析の結果を Figure 10 に示した。日本市販品が示したプロファイルを A-1 (Figure 10-A) として示した。入手した製品から得られた薬物プロファイルは 4 パターンであった (Figure 10-B, 10-C, 10-D および 10-E)。真正品は全て日本市販品と同じプロファイル (A-1, Figure 10-A, Figure 10-B) を示した。偽造品において、主成分であるバルデナフィルは検出されず、シルデナフィル等の異成分の含有が認められ、含有成分とその量から 3 つの偽造パターン (A-2, A-3, および A-4) の存在が確認された (Figure 10-C, 10-D および 10-E)。シンガポールまたは米国から発送された製品は全て真正品で、A-1 の薬物プロファイルを示したのに対し、香港から発送された偽造品は A-2 であり 1 種の薬物プロファイルを示した。また、中国から発送された偽造品は A-2, 3, 4 であり 3 種の薬物プロファイルを示した。(Table 12)

4-16-3. 溶出挙動

入手した製品の溶出率を測定した結果を Table 11-2 に示した。

日本市販品のレビトラ 20 mg 錠の溶出率を経時的に測定した結果、溶出時間 5、10 分で溶出率 100%に達した。

入手したレビトラ錠 28 サンプルのうち、10 mg OD 錠を除く、26 サンプルの溶出率を測定した結果、真正品は日本市販品と同様の挙動を示した (Figure 11)。偽造品は異なる挙動を示した。偽造品では、崩壊するまでの時間も長く、30 分以降も錠剤の原型をとどめており、崩壊の遅延が認められた (Figure 12)。偽造品の異成分タダラフィシルはこの溶媒の中で溶けないから、溶出率が測定しなかった。しかし、偽造品の異成分シルデナフィルの溶出率が測定した。(Figure 11-1)

4-16-4. ラマン散乱分析

携帯型分光分析装置を用いたラマン散乱分析を行った結果、Bayer 譲渡品と真正品から得られたラマンスペクトルに違いは認められなかった。一方、全ての偽造品は、Bayer 譲渡品と異なるラマンスペクトルを示し、得られたスペクトルの比較により偽造品を鑑別することが可能であった。得られたラマンスペクトルを Figure 13 に示した。

スペクトルの一致率について、Bayer 譲渡品と真正品のスペクトルの一致率は 97-98%であり、Bayer 譲渡品と偽造品の一致率は 62-86%であった。一致率が 90%以上であれば類似していると考えられていることから、Bayer 譲渡品と真正品のスペクトルは類似していた一方、Bayer 譲渡品と

偽造品のスペクトルには差異が認められた。

また、Pass/Fail テストでは、真正品は Pass であり、偽造品は Fail であった。

ラマンスペクトルについて主成分分析を行ったところ、Bayer 譲渡品と真正品で 1 つのグループ、10 mg OD 錠で 1 つのグループが形成され、それ以外に偽造品が分類された。偽造品では、ばらつきが大きかったが、3 パターンに分かれていることが確認された (Figure 14)。

4-16-5. NIR 分光分析

得られた NIR スペクトルを Figure 15 に示した。

20 mg 錠の真正品と Bayer 譲渡品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、明らかな差異は認められなかった。

未承認規格 100 mg 錠と Bayer 譲渡品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、Bayer 譲渡品は約 2270 cm^{-1} 付近に特徴的な立ち上がり (ピーク) が認められるのに対し、100 mg 錠のピークは約 2330 cm^{-1} 付近に認められた。

偽造 20 mg 錠と Bayer 譲渡品から得られた NIR スペクトルを比較した結果、偽造品のピークは約 2330 cm^{-1} 付近に認められ、Bayer 譲渡品とは異なるものであった。

また、未承認規格 100 mg 錠と偽造 20 mg 錠から得られた NIR スペクトルに、明らかな差異は認められなかった

(Figure 15-4)。

NIR スペクトルについて主成分分析を行ったところ、大きく 3 つに分類され、Bayer 譲渡品と真正品で 1 つ、10 mg OD 錠で 1 つ、それ以外に偽造品が分類された (Figure 16)。

D. 考察

5-1. 未承認規格の製品

本研究において、いずれの国でも承認されていない未承認規格のレビトラ 100 mg 錠がインターネットを介した個人輸入によって入手できたことから、その存在と日本においても消費者が容易に入手できる実態にあることが明らかとなった。正規の規格を大幅に上回る本未承認規格レビトラ 100 mg 錠に表示通りの量のバルデナフィルが含有されていれば、これらの製品を使用した場合、予期しない作用を生じる危険性がある。しかし、本研究で入手されたレビトラ 100 mg 錠において、主成分であるバルデナフィルの含有は認められず、バイアグラの主成分であるシルデナフィルの含有が確認された。入手されたレビトラ 100 mg 錠の 1 錠あたりシルデナフィルの含有量は 41.8-49.6 mg が確認された。バイアグラ錠の 1 日用量である 25-50 mg を超えない量であったが、初めての人や高齢の人高用量を服用すると過剰摂取になる可能性がある。シルデナフィルが入っていたので、飲んだ本人には効果が感じられ、偽造であることに気づかないままになっているかもしれない。証拠の残らない犯罪物品（完全犯罪）であり、大きな問題である。

5-2. 購入価格

レビトラは、薬価基準未収載であり自由診療による処方となっている。クリニックのホームページに記されているレビトラ 1 錠あたりの価格をハンドサーチで調査したところ、20 mg 錠で 1500-2500 円/錠程度であった。今回入手したレビトラ（US 版を除く

20 mg 錠）の平均価格（ 958.8 ± 336.5 円/錠）の方が安く、個人輸入を利用して購入した方が、レビトラを安く入手できる可能性が示唆された。しかし、その価格は、サイトにより大きな差があり、個人輸入を利用して入手したほうが高くなるケースもある。

本研究で入手したレビトラの偽造品は、真正品に比べて有意に安価であることが示された（Figure 2）。また、極端に価格が安い製品は偽造品であることが分かったが、ボックスタイプには真正品と同じような価格の偽造品もあるため、真正性を価格だけで判断するのは困難であることが示唆された（Figure 1）。

偽造品による健康被害を未然に防ぐためには、個人輸入を利用せず、正規医療機関を通じて、医薬品を入手すべきである。

5-3. 振込先

本研究において、異なるサイトでも振込先が同一であるサイトが存在した。これらのサイトにおいて、振込先は同じでも、製品価格は異なっていた。サイトや入手製品を詳細に観察したが、明らかな差異は認められず、その理由を解明するには至らなかった。また、振込先が同じサイトにおいて、運営者名の記載は認められず、サイト運営者が同じであるかどうかは不明であるが、1つの組織として複数サイトを運営している可能性が示唆された。

5-4. 入手製品の包装と真正性

入手製品のうち、バラのものは 3 サンプルあった。これらはすべて未承認規格品（100 mg）であり、偽造品であった。ボッ

クスタイプのものは 2 種類あり、そのうち日本市販品と印刷の色調が異なっていた 1 種類が偽造品であった。ボトルタイプの 20 mg 錠については、6 サンプル届き、そのうち 2 サンプルは、サイト上で US 版と記された製品で、真正品であった。日本市販品と包装の色調が異なっていた他の 4 サンプルは、全て偽造品であった。PTP シートのみで届いた 20 mg 錠は、偽造品であった。

以上の結果から、PTP シートの一次包装のみで外箱がない製品やボトルパッケージもないバラ錠の製品等は、偽造品である可能性が高いことが示された。本研究では発見されなかったが、錠剤がたとえ真正品であったとしても、正規のパッケージから取り出された製品は、その品質の担保はない。また、その小分けをライセンスを持たない者が行った場合、合法性は失われる。

5-5. 購入サイトと真正性

住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がないサイトから入手した 20 サンプルのうち、6 サンプルは真正品であり、14 サンプルは偽造品であったのに対し、両方の記載があった 8 サンプルのうち、5 サンプルは真正品であり、3 サンプルは偽造品であった。よって、住所や責任者名の記載のないサイトから購入したサンプルには、より高い頻度で、偽造品が存在する可能性が示された。しかし、記載があっても真正品が届くとは限らないため、注意が必要である。

未承認規格である 100 mg 錠を販売していたサイトから入手した 20 mg 錠 4 サンプルは、すべて偽造品であったことから、未承認規格を販売しているサイトが取り扱う

製品は偽造品である可能性が高いと考えられた。このようなサイトでは、レビトラ錠だけでなく別の医薬品の偽造品も扱っている可能性が考えられるため、注意が必要である。一方で、過去に偽造バイアグラを販売していたサイトからは真正品のレビトラが届き、真正品が送付されたからと言って信頼できるとは限らない。

5-6. 添付文書

偽造品の添付文書の情報は真正品に比べて、少なく不十分であった。医薬品情報を提供する文書としては適切性に欠けていた。このような添付文書は、医薬品の不適正使用、さらには副作用等の健康被害につながり、消費者の健康被害が危惧される。

5-7. 偽造品の製品相関性

ボトルタイプ 2(10-100-C2-CN-30-1)とボトルタイプ 3(11-20-C3-CN-30-2)は同じサイトから購入した。ボトルタイプ 2 は 100 mg 錠だが、ボトルタイプ 3(20 mg 錠)と成分は同じで、バルディナフィルではなくてシルデナフィルであった。ボトルタイプ 2 とボトルタイプ 3 のシルデナフィル含有量はそれぞれ (47.3 mg±2.9) と (49.0 mg±1.6) であり (Table 11-1)、シルデナフィルの含有量に有意差はなかった。(Student's t-test, $p > 0.05$)

ボトルタイプ 2 とボトルタイプ 3 及びボトルタイプ 4 (13-20-C4-CN-30) の添付文書は同じで、ロット番号も同じであった。しかし、それぞれの有効期限は 1~2 日ずれていた。発送者の名前が同じではなかったが、発送住所は全て中国福建省福州市であった。サイト名と責任者名称が同じではなかったが、住所が全て不特定であった。これらの製品は、同一の業者によって製造されてい

る可能性が考えられる。製造者と発送者との関係には不明であって、個人輸入される商品は不明な流通経路をたどっていると考えられる。

5-8. 製造国と販売国

本研究で入手した製品のうち、記載が確認された製造国は、すべてドイツであり、その住所は、真正品と偽造品でちょっと違うであった。

販売国（販売承認取得国）については、真正品にはトルコまたはアメリカとの記載があり、偽造品には、記載がない。

以上から、製品包装等に記載された製造元情報や販売元情報から真正性を判断することは必ずしも可能ではないと考えられた。

5-9. 発送国

本研究の結果、香港、中国から発送されるサンプルに偽造品が混在する可能性が強く示唆されたが、「平成 23 年 インターネットを介した個人輸入 オセルタミビル製剤試買調査」の調査結果は香港から発送されるサンプルが全部真正品であった。これらの国から発送されるサンプル全てが偽造品であるとは言えない。また、注文時に発送国が表示されている場合もあったが、多くは限定できなかったことから、発送国の情報だけで偽造品が届く可能性を見極めるのは困難であると考えられた。

5-10. 税関申告記載

Table 9 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もなかった。「gift」と「Merchandise」及び「other」の記載、内

容物が医薬品であると判断するのは困難であった。また、「雑貨」の記載であった。このように虚偽の税関申告表記をすることで、本来税関で受けるべき検査を受けずに通過してしまう可能性も考えられる。

5-11. 入手製品の外観観察

5-11-1. 外観観察事項

日本市販品と偽造品には外箱とボトル及び PTP シートの印刷の色調の違いが見られたが、すべての偽造品で違いが見られるとは限らない。また、全ての偽造品において記載されていた使用期限が異なったが、使用期限の正否を消費者が判断することは難しいと考えられる。偽造品であっても、外箱または PTP シートに、製造会社、成分名および規格の記載があり、錠剤の形や刻印が類似しているなど、真正品と偽造品の外観上の違いは大きくなく、外観観察により真正性を判断するのは困難であることが示唆された。

5-11-2. 錠剤のサイズと重量

錠剤のサイズについて、譲渡品と偽造品間で横と縦のサイズに有意な違いは見られなかったが、厚みと重量は、譲渡品と比べて全ての偽造品で有意に大きく、見た目でも厚さの違いが判断できる程の差異が認められる偽造品も存在した。一方で、真正品において厚みに差がみられた(3.3-3.7 mm)ことから、真正品であっても多少の誤差が生じる可能性はある。

以上より、本研究で対象とした個人輸入レビトラの真贋判定において、錠剤のサイズおよび重量の測定は有用であることが示された。

5-11-3. 錠剤表面の観察

金属顕微鏡を用いて、レビトラ錠の錠剤表面を500倍拡大下で観察した結果、模造品において斑点状の不均一な着色が認められたことから、製造工程に問題があると考えられた。譲渡品や真正品では、淡黄赤色しか確認されなかったが、偽造品では黒や赤などの斑点が確認され、製造工程において異物が混入した可能性、異なるコーティング剤の使用やコーティングの過程が異なる可能性が考えられた。

以上より、錠剤表面を観察することにより、模造品を検出できる可能性が示唆された。

5-11-4. 錠剤表面の色調と色差測定

真正品において、譲渡品との色差は確認されず、一部の偽造品において譲渡品との色差が認められたことから、色差がある場合は模造品である可能性が示唆された。しかし、肉眼で色差を判別するには限界があり、真正品を持ち合わせない個人が色差により真正性を判断するのは難しいと考えられる。また、譲渡品との色差がわずかな偽造品が存在していることから、分光測色計を用いたとしても、真正性を判断できない可能性もある。

以上より、色差の測定により、真贋判定することは可能であると考えられるが、すべての模造医薬品を検出することは困難であると考えられた

5-12. 医薬品の品質と各種分析による偽造医薬品鑑別の可能性

5-12-1. 含量測定

分析を行った28サンプル中、品質に問題が認められなかった11サンプルは、全て真正品であった。一方、20 mg錠13サンプルと未承認規格の4サンプルにおいて、含まれるべきバルデナフィルは検出されず、シルデナフィルやタダラフィルが検出され、これらは全て偽造品であった。また、すべての偽造品から、日本で承認されているシルデナフィルの1回用量25-50 mgに近い、平均24.6mg/錠のシルデナフィルが検出され、これらの製品を服用した際に得られる効果は、シルデナフィルによるものと考えられた。シルデナフィルとバルデナフィルは全然違う成分だから、服用時の注意点や併用禁忌薬なども全然違うと考えられた。これによる健康被害が生じる恐れがある。

しかし、本研究では、3-9-1に示すHPLC条件下でのみ分析を行ったため、バルデナフィル、シルデナフィルまたはタダラフィル以外の成分が含有されている可能性は否定できない。

5-12-2. 薬物プロファイル分析

薬物プロファイルに示される製剤に含まれる不純物や微量成分は、その原薬の合成過程や製品の製造工程が異なれば、混在する不純物の種類や量が異なるため、製造ラインに依存した固有のものとなり、正規品とは異なる製造工程を経る偽造医薬品は、正規品と異なった不純物プロファイルを持つものと考えられる。

レビトラ20 mg製剤は、日本市販品を含め、4パターンに分類された。

日本市販品と同じ薬物プロファイルを示したのは、真正品のみであり、偽造品は日本市販品と異なる薬物プロファイルを示した

ことから、偽造医薬品鑑別において、主成分だけでなく、それ以外の含有成分（不純物、微量成分を含む）に着目した薬物プロファイル分析の有用性が示された。

シルデナフィルを含有する偽造品について、H23年度の試買調査において入手されたシルデナフィル製剤の薬物プロファイルと比較したところ、一致するものはなかったことから、さらに複数の製造ラインが存在していると考えられた。

5-12-3. 溶出試験

10 mg OD錠を除く26サンプルについて溶出率を測定した結果、真正品9サンプルは、すべて日本市販品と同様の溶出プロファイルを示し、バルデナイフィルを含有しない偽造レビトラ17サンプルでは、日本市販品に比べて、崩壊の遅延が認められた。

中国発送の偽造品において崩壊時間が著しく長く、香港発送の偽造品は、日本市販品と比較して5分くらい崩壊時間が長いことが確認された。シルデナフィルを含有している偽造品においても十分な効果が得られないことが考えられた。

5-12-4. ラマン散乱分析

譲渡品と真正品において、ラマンスペクトルに差異は認められず、譲渡品と偽造品では異なるラマンスペクトルが得られた。コーティングの相違により異なるスペクトルが得られたと考えられ、ラマン散乱分析による譲渡品との異同識別の可能性が示された。

また、Pass/Failテストでは、譲渡品を用いてメソッドファイルを作成することができれば、サンプルを数秒かざすことで

Pass/Failが判定できるため、迅速な判別方法として有用であると考えられる。

主成分分析においても、譲渡品と真正品は同一グループに分類され、また、発送国毎に分類されたことから、ラマン散乱分析により、模造品を検出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。また薬物プロファイル分析における分類と一致していたことから、模造パターン解析も可能であることが考えられた。

しかし、譲渡品において異なる規格（成分量違い）を比較したところ、一致率が90%以上であったことから、定量は困難であると考えられた。これは、本研究で得られたラマンスペクトル（後方散乱測定）は、錠剤表面に存在する成分由来のスペクトルであることから当然の結果であり、これが既存携帯型ラマン散乱分析による錠剤の真贋判定の限界であると考えられる。

以上より、携帯型装置を用いたラマン散乱分析は、迅速かつ簡易な偽造医薬品鑑別手法として有用であることが示された。

5-12-5. NIR分光分析

譲渡品と真正品において、NIRスペクトルに差異は認められず、譲渡品と偽造品では異なるNIRスペクトルが得られたことから、携帯型NIR分析装置を用いることにより、非破壊的に真正性を判定できる可能性が示唆された。

主成分分析において、発送国毎に分類され、また薬物プロファイル分析における分類と一致していたことから、偽造品の中での分類も可能であることが考えられた。主成分分析において、普通錠と10 mg OD錠の分類も可能であることが考えられた。

NIR 分光分析において、分析装置の利用期間に限りがあったため、異なる規格についてスペクトルを比較することはできなかった。しかし、NIR スペクトルは、錠剤を構成する成分全体を反映することから、定量が可能であると考えられている。そのため、規格違いを判別できることが確認されれば、携帯型 NIR 分光分析による、より高精度な模造医薬品鑑別が期待される。

5-13. 保健衛生上の問題点

本研究でレビトラ錠を注文する際、処方箋を要求されることはなかった。レビトラは、医師の処方箋により使用されなくてはならないが、個人輸入で入手すると消費者個人の判断でのみで使用できてしまう。また、バラ、PTP シートタイプに関しては、外箱がなく、添付文書も添付されていなかったために、製造年月日や使用期限の等、製品に関する情報が得られなかった。使用方法や使用上の注意もないため、適切に使用されない可能性がある。レビトラ錠の使用において、心筋梗塞等の重篤な心血管系等の有害事象が報告されているほか、医薬品相互作用等も知られていることなどから、自己判断での入手、服用は非常に危険である。

ボックスタイプ 2 は、同じサンプルの外箱に記載された使用期限と中の PTP シートに記載された使用期限が異なっていた。本製品は偽造品であったが、真正品でこのような事態が生じていた場合、正しい使用期限が分からないまま、本来の使用期間が過ぎてしまっても使用してしまう可能性がある。

本研究において、主成分であるバルデナ

フィルとは異なるシルデナフィルやタダラフィルを含有する偽造レビトラが入手された。当該レビトラを服用した際には、シルデナフィルまたタダラフィルによる作用が生じる可能性があると考えられる。また、今回入手した偽造薬は溶出率がばらつきがある品質不良の製品であった。これらを服用すると効果の出現にさが生じる可能性があると考えられる。

本研究では、錠剤表面の色差測定、薬物プロファイル分析、ラマン散乱分析、および NIR 分光分析による偽造医薬品鑑別を試みた。その結果、今回入手された偽造レビトラを検出することができた。こうした分析技術の応用は、医薬品市場に流通する偽造医薬品を迅速かつ確実に検出し、排除するために重要な取り組みである。

一方で、個人輸入される医薬品は、輸入時の税関申告で医薬品であることが記されていない場合がほとんどであった。輸入差し止め申し立て等で水際対策をとっても、税関で医薬品が輸入されようとしていることに気づかれない可能性がある。偽造医薬品の国内流入を抑止するためには、複数の手段を講じることが必要であると考えられた。

適正な医薬品の使用を徹底するため、輸入者自身のみならず、社会として医薬品の個人輸入に対する危険意識を持つ必要があると考えられる。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。

E. 結論

インターネットを介した個人輸入によって、未承認規格や異成分を含有する偽造レ

ビトラが国内に流入することが明らかとなった。偽造医薬品鑑別において、製品情報の確認や各種分析の有用性が示されたが、輸入者自身がすべての偽造医薬品を検出することは困難である。インターネットを介した医薬品の個人輸入を誰もが利用できる現在、消費者は偽造品の存在や個人輸入の危険性を熟知し、個人輸入を避け医療機関を受診することが求められる。そのために、個人輸入に関して消費者が正しい情報を得られるよう、さらに情報開示、注意喚起をする必要がある。

また、消費者が利便性等を優先し個人輸入をしたとしても、不利益を被ることのないように、税関での差し止めや違法な個人輸入代行業者や発送業者の監視・撤廃を強化していかなければならない。

F. 謝辞

本研究に際して、Bayer 薬品株式会社に協力していただいたおかげです。協力していただいた皆様へ心から感謝の気持ちと御礼を申し上げたく、謝辞にかえさせていただきます。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 26 回日本医療薬学会年会（京都）

2016 年 9 月 17 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

1. 厚生労働省「医薬品等を海外から購入しようとする方へ」
[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kojinyunyu/index.html]
2. 厚生労働省「個人輸入において注意すべき医薬品等について」
[<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kojinyunyu/050609-1.html>]
3. Bayer より Zhu Shu 宛てに e-mail にて真正性の回答 2016 年 4 月 12 日
4. レジットスクリプトの調査「日本のオンライン薬局で法規に従っているのは 0.1%のみ」
[<https://www.legitscript.com/blog/2013/05/legitscript-study-0-1-of-japanese-internet-pharmacies-comply-regulations-japan>]

Table 1. 全個人輸入代行サイトから抽出した購入対象サイト

サイトの抽出条件	サイト数
日本語サイトの中で住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がないサイト	12
住所と責任者名の両方の記載がないサイト	5
住所の記載がないサイト	3
責任者名の記載がないサイト	4
犯罪サイト*	2
いずれの国でも未承認の規格を販売しているサイト	1
計	15

*当研究グループが偽造品を入手したことがあるサイト
n=15 サイト

Table 2. 個人輸入代行サイト記載事項(特定商取引法)

必要表示事項	サイト数 (%)
代表者氏名又は責任者氏名	6 (40.0)
事業者名称又は氏名	8 (53.0)
住所	7 (47.0)
電話番号	4 (27.0)
販売価格	15 (100.0)
送料	9 (60.0)
代金の支払時期	8 (53.3)
製品の引渡時期	12 (80.0)
代金の支払方法	13 (87.0)
返品の特約に関する事項	13 (86.6)

n=15 サイト

Table 3. 個人輸入代行サイトの記載事項(医薬品医療機器等法)

サイト記載内容	サイト数 (%)
医師・薬剤師への相談を促す記載	12 (80.0)
個人輸入に関する記載	7 (47.0)
購入数量の制限に関する記載	7 (47.0)
未承認医薬品または医療用医薬品の広告に該当する可能性のある記載	15 (100.0)
製品名	15 (100.0)
製品の写真	13 (87.0)
用法・用量	8 (53.0)
効能・効果	12 (80.0)
副作用	7 (47.0)

n=15 サイト

Table 4. 製品概要と真正性

番号	サイト名	サンプルコード	製品名	規格 (mg)	包装※1	製造国	販売国	発送国	添付文書	添付文書の言語	真正性
1	サイト 1	01-20-B1-SG-28	Levitra	20 mg	B1	独	土	星※2	有	トルコ語	真正品
		022-10-B3-SG-24	Levitra	10 mg	B3	独	土	星	有	トルコ語	真正品
2	サイト 2	02-20-C1-US-30	Levitra	20 mg	C1	独	米	米※2	有	英語	真正品
		03-20-B1-SG-28	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
3	サイト 3	04-20-B1-SG-28	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
4	サイト 4	05-20-B1-SG-24	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
5	サイト 5	06-20-A1-HK-30	Levitra	20 mg	A1	記載なし	記載なし	香港	無	無	偽造品
6	サイト 6	07-20-B1-SG-24	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
		07-20-B1-SG-24-1	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
7	サイト 7	08-20-B2-CN-24	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
		08-20-B2-CN-24-1	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
		09-100-D1-CN-30-1	記載なし	100 mg	D1	記載なし	記載なし	中国	無	無	偽造品
8	サイト 8	010-100-C2-CN-30-1	Levitra	100 mg	C2	記載なし	記載なし	中国	有	英語	偽造品
		011-20-C3-CN-30-2	Levitra	20 mg	C3	記載なし	記載なし	中国	有	英語	偽造品
9	サイト 9	012-20-B2-CN-24	Levitra	20 mg	B3	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
		012-20-B2-CN-24-1	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
10	サイト 10	013-20-C4-CN-30	Levitra	20 mg	C4	記載なし	記載なし	中国	有	英語	偽造品
11	サイト 11	014-20-A1-HK-32	Levitra	20 mg	A1	記載なし	記載なし	香港	無	無	偽造品
12	サイト 12	015-20-C1-US-30	Levitra	20 mg	C1	独	米	米	有	英語	真正品
		016-20-B1-SG-24	Levitra	20 mg	B1	独	土	星	有	トルコ語	真正品
		023-10-B3-SG-24	Levitra	10 mg	B3	独	土	星	有	トルコ語	真正品
13	サイト 13	017-100-D1-CN-30	記載なし	20 mg	D1	記載なし	記載なし	中国	無	無	偽造品
		018-20-B2-CN-24	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
		018-20-B2-CN-24-1	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
14	サイト 14	019-20-C5-CN-30	Levitra	20 mg	C5	記載なし	記載なし	中国	有	英語	偽造品
15	サイト 15	020-100-D1-CN-30	記載なし	100 mg	D1	記載なし	記載なし	中国	無	無	偽造品
		021-20-B2-CN-24	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品
		021-20-B2-CN-24-1	Levitra	20 mg	B2	記載なし	記載なし	中国	有	英語とアラビア語	偽造品

※1A, PTP シートタイプ ; ; B1, ボックスタイプ 1 ; B2, ボックスタイプ 2 ; B3, ボックスタイプ 3 ; C1, ボトルタイプ 1 ; C2, ボトルタイプ 2 ; C3, ボトルタイプ 3 ; C4, ボトルタイプ 4 ; C5, ボトルタイプ 5 ; D1, バラ.

※2米, アメリカ ; 星, シンガポール ; 土, トルコ ; , 独 ; ドイツ ;

Table 4-1. サイト情報と真正性

番号	サイト名	サンプルコード	サイト内製品名	製品名	規格 (mg)	サイト責任者名	所在国	サイト抽出条件	真正性
1	サイト 1	01-20-B1-SG-28	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	英 ^{*2}	a ^{*1}	真正品
		022-10-B3-SG-24	レビトラ OD10 mg	Levitra	10 mg	なし	英	c ^{*4}	真正品
2	サイト 2	02-20-C1-US-30	レビトラ(US版)	Levitra	20 mg	あり	香港	b	真正品
		03-20-B1-SG-28	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	あり	香港	b	真正品
3	サイト 3	04-20-B1-SG-28	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	英	a ^{*1}	真正品
4	サイト 4	05-20-B1-SG-24	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	泰	a ^{*1}	真正品
5	サイト 5	06-20-A1-HK-30	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{*1}	偽造品
6	サイト 6	07-20-B1-SG-24	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	香港	a ^{*1}	真正品
		07-20-B1-SG-24-1	レビトラ 20mg	Levitra	20 mg	なし	香港	a ^{*1}	真正品
7	サイト 7	08-20-B2-CN-24	レビトラ	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{*1}	偽造品
		08-20-B2-CN-24-1	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{*1}	偽造品
		09-100-D1-CN-30-1	レビトラ 100 mg*30	記載なし	100 mg	なし	なし	c	偽造品
8	サイト 8	010-100-C2-CN-30-1	レビトラ 100 mg*30	Levitra	100 mg	あり	日	c	偽造品
		011-20-C3-CN-30-2	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	あり	日	c ^{*4}	偽造品
9	サイト 9	012-20-B2-CN-24	レビトラ 20 mg*4錠	Levitra	20 mg	あり	なし	a ^{*1}	偽造品
		012-20-B2-CN-24-1	レビトラ 20 mg*4錠	Levitra	20 mg	あり	なし	a ^{*1}	偽造品
10	サイト 10	013-20-C4-CN-30	レビトラ(20 mg*30錠)	Levitra	20 mg	あり	日	a ^{*1}	偽造品
11	サイト 11	014-20-A1-HK-32	レビトラ	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{*1}	偽造品
12	サイト 12	015-20-C1-US-30	レビトラ(バルデナフィル)	Levitra	20 mg	あり	香港	b	真正品
		016-20-B1-SG-24	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	あり	香港	b	真正品
		023-10-B3-SG-24	レビトラ OD10 mg	Levitra	10 mg	あり	香港	b	真正品
13	サイト 13	017-100-D1-CN-30	レビトラ 20 mg	記載なし	20 mg	なし	なし	a ^{*1}	偽造品
		018-20-B2-CN-24	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{*1}	偽造品
		018-20-B2-CN-24-1	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{*1}	偽造品
14	サイト 14	019-20-C5-CN-30	レビトラ 20 mg30錠	Levitra	20 mg	なし	なし	a ^{*1}	偽造品
15	サイト 15	020-100-D1-CN-30	レビトラ 100 mg*30	記載なし	100 mg	あり	なし	a ^{*1}	偽造品
		021-20-B2-CN-24	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	あり	なし	a ^{*1}	偽造品
		021-20-B2-CN-24-1	レビトラ 20 mg	Levitra	20 mg	あり	なし	a ^{*1}	偽造品

^{*1}a, 住所と責任者名の両方またはどちらか一方の記載がない; b, 犯罪サイト; c, いずれの国でも未承認の規格を販売している c^{*4} 未承認規格

^{*2}英, イギリス; 泰, タイ; 日, 日本;

Table 5 購入価額の比較

真正性	真正品			偽造品						
規格	20 mgUS 版 (n=2)	20 mg (n=7)	10 mgOD (n=2)	100 mg (n=3)	20 mg (n=2)	100 mg (n=1)	20 mg (n=1)	20 mg (n=1)	20 mg (n=1)	20 mg (n=8)
包装形態	ボトル タイプ 1	ボックス タイプ 1	ボックス タイプ 3	バラ	PTP シート	ボトル タイプ 2	ボトル タイプ 3	ボトル タイプ 4	ボトル タイプ 5	ボックス タイプ 2
1錠あたり 価格(円)	4888±14	1216±237	1144±110	316±15	1262±181	323	327	333	333	918.75±44

Table 6. 代金振込先が同一のサイト

振込先	サイト番号	サイト数
振込先 1	サイト 2	2
	サイト 12	
振込先 2	サイト 1	3
	サイト 3	
	サイト 6	
振込先 3	サイト 7	4
	サイト 9	
	サイト 13	
	サイト 15	

Table 7. 入手した添付文書の言語

説明書言語	n(%)
トルコ語	9 (32)
アラビア語と英語	8 (29)
英語	6 (21)
説明書なし	5 (18)

Table 8. 発送国

発送国	製品数 (%)	真正品数 (%)	偽造品数 (%)	真正性不明品数
アメリカ	2(7)	2(7)	0	0
シンガポール	9(30)	9(30)	0	0
中国	15(56)	0	15(56)	0
香港	2(7)	0	2(7)	0

n=28 製品

Table 9. 税関申告表記

税関申告記載内容	n(%)
Merchandise	3 (11)
gift	10 (36)
雑貨	11 (39)
other	4 (14)

Table 10. 錠剤表面の色差比較結果 20mg(n=22)及び 100mg (n=4) 錠剤

色差	色差の程度の評価	ΔE^*_{ab} ²⁾	真正品 (n=9)		偽造品 (n=17)	
			n	%	n	%
色差なし	きわめてわずかに異なる	0~0.5	5	56	0	0
	わずかに異なる	0.5~1.5	2	22	1	6
色差あり	感知し得るほど異なる	1.5~3.0	1	11	5	29
	著しく異なる	3.0~6.0	1	11	1	6
	きわめて著しく異なる	6.0~12.0	0	0	8	47
	別の色系統になる	12.0 以上	0	0	2	12

²⁾ $\Delta E^*_{ab}=[(\Delta L^*)^2+(\Delta a^*)^2+(\Delta b^*)^2]^{1/2}$, L*:明るさ, a*:赤, b*:黄色

$\Delta E^*_{ab}=1.5$ 以下であれば、色差なしと考えられる。

コントロール : Bayer 譲渡品レビトラ 20 mg 錠

*Levitra®10 mgOD 錠 (n=2)の色は白色で 測った時正規品がまだ届いていなかったため、測定できなかった。

Table 11-1. 含量試験の結果

No.	サンプルコード	規格	有効成分量(mg) (n=3, mean±SD mg/tablet)			真正性
			バルデナフィル	シルデナフィル	タダラフィル	
-	正規品	20	21±0.18	ND	ND	-
1	01-20-B1-SG-28	20	20.9±0.29	ND	ND	真正品
2	02-20-C1-US-30	20	21.5±0.35	ND	ND	真正品
3	03-20-B1-SG-28	20	21.3±0.18	ND	ND	真正品
4	04-20-B1-SG-28	20	21.5±0.73	ND	ND	真正品
5	05-20-B1-SG-24	20	21.6±0.56	ND	ND	真正品
6	06-20-A1-HK-30	20	ND	40.6±4.3	ND	偽造品
7	07-20-B1-SG-24	20	21.2±0.27	ND	ND	真正品
8	07-20-B1-SG-24-1	20	21.2 (n=1)	ND	ND	真正品
9	08-20-B2-CN-24	20	ND	32.9±1.4	ND	偽造品
10	08-20-B2-CN-24-1	20	ND	31.9±0.97	ND	偽造品
11	09-100-D1-CN-30	100	ND	45.2±0.63	ND	偽造品
12	10-100-C2-CN-30-1	100	ND	47.3±2.9	ND	偽造品
13	11-20-C3-CN-30-2	20	ND	49.0±1.6	ND	偽造品
14	12-20-B2-CN-24	20	ND	32.2±0.9	ND	偽造品
15	12-20-B2-CN-24-1	20	ND	32.3±0.45	ND	偽造品
16	13-20-C4-CN-30	20	ND	36.6±3.2	ND	偽造品
17	14-20-A1-HK-32	20	ND	57.8±3.2	ND	偽造品
18	15-20-C1-US-30	20	21.2±0.41	ND	ND	真正品
19	16-20-B1-SG-24	20	21.8	ND	ND	真正品
20	17-100-D1-CN-30	100	ND	41.8±4.4	ND	偽造品
21	18-20-B2-CN-24	20	ND	28.9±0.2	ND	偽造品
22	18-20-B2-CN-24-1	20	ND	21.8±2.9	3.5±1.8	偽造品
23	19-20-C5-CN-30	20	ND	62.1±3.6	ND	偽造品
24	20-100-D1-CN-30	100	ND	49.6±1.0	ND	偽造品
25	21-20-B2-CN-24	20	ND	33.6±0.91	ND	偽造品
26	21-20-B2-CN-24-1	20	ND	18.4±0.7	4.0±0.6	偽造品
27	22-10-B3-SG-24	100D	10.7±0.17	ND	ND	真正品
28	23-10-B3-SG-24	100D	10.7±0.08	ND	ND	真正品

*ND ;Not detected

Table 11-2. 溶出試験の結果

No.	サンプルコード	規格	溶出率 (%) 1錠				真正性
			5 min	10 min	15 min	30 min	
-	正規品	20	94.3	102.5	107	106.7	-
1	01-20-B1-SG-28	20	90	97.3	102.9	102.9	真正品
2	02-20-C1-US-30	20	87.5	100.3	103.2	106.7	真正品
3	03-20-B1-SG-28	20	102.5	107.9	104.5	100.4	真正品
4	04-20-B1-SG-28	20	105	106.2	104.7	104.3	真正品
5	05-20-B1-SG-24	20	94.1	100.2	103.2	103.6	真正品
6	06-20-A1-HK-30	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
7	07-20-B1-SG-24	20	106.2	108.4	106.7	106	真正品
8	07-20-B1-SG-24-1	20	98.5	101.6	103	107.6	真正品
9	08-20-B2-CN-24	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
10	08-20-B2-CN-24-1	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
11	09-100-D1-CN-30	100	ND	ND	ND	ND	偽造品
12	10-100-C2-CN-30-1	100	ND	ND	ND	ND	偽造品
13	11-20-C3-CN-30-2	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
14	12-20-B2-CN-24	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
15	12-20-B2-CN-24-1	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
16	13-20-C4-CN-30	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
17	14-20-A1-HK-32	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
18	15-20-C1-US-30	20	103.5	105.4	104.9	104.9	真正品
19	16-20-B1-SG-24	20	92.3	102.1	101.6	103.3	真正品
20	17-100-D1-CN-30	100	ND	ND	ND	ND	偽造品
21	18-20-B2-CN-24	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
22	18-20-B2-CN-24-1	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
23	19-20-C5-CN-30	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
24	20-100-D1-CN-30	100	ND	ND	ND	ND	偽造品
25	21-20-B2-CN-24	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
26	21-20-B2-CN-24-1	20	ND	ND	ND	ND	偽造品
27	22-10-B3-SG-24	100D	-	-	-	-	真正品
28	23-10-B3-SG-24	100D	-	-	-	-	真正品

*ND ;Not detected

Table 12. 不純物プロファイル

番号	サイト名称	サンプルコード	不純物プロファイル No.			
			A1	A2	A3	A4
1	サイト 1	01-20-B1-SG-28	○			
		22-10-B3-SG-24	○			
2	サイト 2	02-20-C1-US-30	○			
		03-20-B1-SG-28	○			
3	サイト 3	04-20-B1-SG-28	○			
4	サイト 4	05-20-B1-SG-24	○			
5	サイト 5	06-20-A1-HK-30		○		
6	サイト 6	07-20-B1-SG-24	○			
		07-20-B1-SG-24-1	○			
7	サイト 7	08-20-B2-CN-24		○		
		08-20-B2-CN-24-1		○		
		09-100-D1-CN-30		○		
8	サイト 8	010-100-C2-CN-30-1		○		
		11-20-C3-CN-30-2		○		
9	サイト 9	12-20-B2-CN-24		○		
		12-20-B2-CN-24-1		○		
10	サイト 10	13-20-C4-CN-30			○	
11	サイト 11	14-20-A1-HK-32		○		
12	サイト 12	15-20-C1-US-30	○			
		16-20-B1-SG-24	○			
		23-10-B3-SG-24	○			
13	サイト 13	17-100-D1-CN-30		○		
		18-20-B2-CN-24		○		
		18-20-B2-CN-24-1				○
14	サイト 14	19-20-C5-CN-30		○		
15	サイト 15	20-100-D1-CN-30		○		
		21-20-B2-CN-24		○		
		21-20-B2-CN-24-1				○

Table.13 添付文書

真正性	真正品	偽造品				
包装	ボックスタイプ 1 と 3 (n=9) ボトルタイプ 1 (n=2)	ボックスタイプ 2 (n=8)	ボトルタイプ 2 (n=1)	ボトルタイプ 3 (n=1)	ボトルタイプ 4 (n=1)	ボトルタイプ 5 (n=1)
表示含量	20 mg/10 mgOD	20 mg	100 mg	20 mg	20 mg	20 mg
原語	ボックスタイプ 1 と 3 トルコ語 ボトルタイプ 1 英語	英語とアラビア語	英語			
冒頭部	経口摂取してください。 本医薬品の使用を開始する際には、本「取扱説明書」を注意してお読みください。重要な情報が含まれています。 ・本取扱説明書は保管してください。後に、もう一度読む必要があるかも知れません。 ・もしこれ以外に疑問が生じた場合には、かかりつけの医師か薬局にご相談ください。 ・本医薬品はあなた個人のために処方されたものです。他の人には渡さないで下さい。 ・本医薬品の使用中に医師または病院にかかる場合には、本医薬品を使用中であることを医師に伝えてください。 ・本説明書に記載されていることに必ず従ってください。あなたに推奨されている用量を超える、あるいは下回る量の薬を用いないでください。	使用前にお読みください。 取扱説明 レビトラ 20 mg の説明	使用前にお読みください。 取扱説明 レビトラ 20 mg の説明	使用前にお読みください。 取扱説明 レビトラ 20 mg の説明	使用前にお読みください。 取扱説明 レビトラ 20 mg の説明	ブランド：「Ai Li」(Figure6) (これは、レビトラの中国での商品名「艾力达」の発音を記すものである。) 商 品 名： 「 vardenafil hydrochloric acid tablets」
剤形	フィルムコーティング錠					
有効成分	1錠中に 20 mg のバルデナフィルに相当する 23.705 mg のバルデナフ	バルデナフィル塩酸塩三水合物	バルデナフィル塩酸塩三水合物	バルデナフィル塩酸塩三水合物	バルデナフィル塩酸塩三水合物	記載なし

	<p>イル塩酸塩三水和物を含有/ 1錠中に10mgのバルデナフィルに相当する11.852mgのバルデナフィル塩酸塩三水和物を含有しています。</p>					
添加物	<p>クロスポビドン、ステアリン酸Mg、微結晶セルロース、コロイド状無水二酸化ケイ素、マクロゴール400、ヒプロメロース、二酸化チタン、黄色酸化第二鉄、赤色酸化第二鉄/アスパルテーム、ミントアロマ、ステアリン酸Mg、クロスポビドン、マンニトール、コロイド状含水ケイ酸、ソルビトール</p>	<p>クロスポビドン、ステアリン酸Mg、微結晶セルロース、コロイド状無水二酸化ケイ素、マクロゴール400、ヒプロメロース、二酸化チタン、黄色酸化第二鉄(E171)、赤色酸化第二鉄(E172)</p>	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
外形	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
警告	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ・薬品中の成分のいずれか一つに対するアレルギーがある場合 ・心臓疾患で使用される硝酸系薬を使用している場合 ・HIV（ヒト免疫不全ウイルス）の治療に使用する薬（インジナビルまたはリトナビル等）を服用している場合 ・非動脈炎性前部虚血性視神経症と呼ばれる眼の病気がある場合 	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
効能・効果	<p>・「レビトラ」は、フィルムコーティングされた錠剤としてお使いいただくものです。「レビトラ」の有効成分であるバルデナフィルは、ホスホジエステラーゼ5型(PDE5)阻害剤と呼ばれる薬のグループに属しています。PDE5の活動が制限されることで、筋肉の弛緩やペニスへの血液流入量の増加につな</p>	勃起不全	勃起不全	勃起不全	勃起不全	勃起不全

	<p>がり、結果としてペニスを硬くします。</p> <p>・「レビトラ」は一方の表面にBAYERのロゴ、もう一方の表面に「20」が刻印されたオレンジ色の丸い錠剤です。一箱は2錠あるいは4錠入りです。</p> <p>・「レビトラ」は、男性における勃起不全(ED)の治療に使用するものです。勃起不全とは、男性が性行為を行う際に必要なペニスの硬さが得られない、または硬さを維持できないという状態です。/</p> <p>・「レビトラ OD」は口の中で溶ける錠剤としてお使いいただくものです。「レビトラ」の有効成分であるバルデナフィルは、ホスホジエステラーゼ5型(PDE5)阻害剤と呼ばれる薬のグループに属しています。PDE5の活動が制限されることで、筋肉の弛緩やペニスへの血液流入量の増加につながり、結果としてペニスを硬くします。</p> <p>・「レビトラ」は白色かつ表面に刻印のない錠剤のかたちをしています。一箱は1錠、2錠あるいは4錠入りです。</p> <p>・「レビトラ」は、男性における勃起不全(ED)の治療に使用するものです。勃起不全とは、男性が性行為を行う際に必要なペニスの硬さが得られない、または硬さ</p>					
--	--	--	--	--	--	--

	を維持できないという状態です。					
用法・用量	<p>医師が他の方法を推奨しないかぎり、「レビトラ」を性行為の大体 25～60 分前に服用してください。</p> <p>医師が推奨する用量を、一日に最大 1 回まで服用することをお勧めします。</p> <p>治験の結果、「レビトラ」を性行為の 4～5 時間前に服用した場合にも効果があることが認められています。</p> <p>反応を得るには、性的興奮が必要です。</p> <p>服用経路および方法： 「レビトラ」は経口で服用します。食事と一緒に、または単独で摂取できます。</p> <p>特殊な使用状況： 腎機能障害：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。</p> <p>肝機能障害：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。</p> <p>もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるといった感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。</p> <p>決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：</p>	<p>医師が他の方法を推奨しないかぎり、「レビトラ」を性行為の大体 25～60 分前に服用してください。</p> <p>医師が推奨する用量を、一日に最大 1 回まで服用することをお勧めします。</p> <p>治験の結果、「レビトラ」を性行為の 4～5 時間前に服用した場合にも効果があることが認められています。</p> <p>反応を得るには、性的興奮が必要です。</p> <p>服用経路および方法： 「レビトラ」は経口で服用します。食事と一緒に、または単独で摂取できます。</p> <p>特殊な使用状況： 腎機能障害：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。</p> <p>肝機能障害：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。</p> <p>もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるといった感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。</p> <p>決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：</p>	<p>医師が他の方法を推奨しないかぎり、「レビトラ」を性行為の大体 25～60 分前に服用してください。</p> <p>医師が推奨する用量を、一日に最大 1 回まで服用することをお勧めします。</p> <p>治験の結果、「レビトラ」を性行為の 4～5 時間前に服用した場合にも効果があることが認められています。</p> <p>反応を得るには、性的興奮が必要です。</p> <p>服用経路および方法： 「レビトラ」は経口で服用します。食事と一緒に、または単独で摂取できます。</p> <p>特殊な使用状況： 腎機能障害：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。</p> <p>肝機能障害：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。</p> <p>もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるといった感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。</p> <p>決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：</p>	<p>医師が他の方法を推奨しないかぎり、「レビトラ」を性行為の大体 25～60 分前に服用してください。</p> <p>医師が推奨する用量を、一日に最大 1 回まで服用することをお勧めします。</p> <p>治験の結果、「レビトラ」を性行為の 4～5 時間前に服用した場合にも効果があることが認められています。</p> <p>反応を得るには、性的興奮が必要です。</p> <p>服用経路および方法： 「レビトラ」は経口で服用します。食事と一緒に、または単独で摂取できます。</p> <p>特殊な使用状況： 腎機能障害：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。</p> <p>肝機能障害：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。</p> <p>もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるといった感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。</p> <p>決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：</p>	<p>医師が他の方法を推奨しないかぎり、「レビトラ」を性行為の大体 25～60 分前に服用してください。</p> <p>医師が推奨する用量を、一日に最大 1 回まで服用することをお勧めします。</p> <p>治験の結果、「レビトラ」を性行為の 4～5 時間前に服用した場合にも効果があることが認められています。</p> <p>反応を得るには、性的興奮が必要です。</p> <p>服用経路および方法： 「レビトラ」は経口で服用します。食事と一緒に、または単独で摂取できます。</p> <p>特殊な使用状況： 腎機能障害：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。</p> <p>肝機能障害：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。</p> <p>もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるといった感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。</p> <p>決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：</p>	<p>用法 性行為前の 25～60 分前に経口摂取してください。</p>

	<p>決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。</p> <p>決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中のおそれがあります。</p> <p>「レビトラ」の使用を忘れた場合： 忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。</p> <p>「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。</p>	<p>決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。</p> <p>決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中のおそれがあります。</p> <p>「レビトラ」の使用を忘れた場合： 忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。</p> <p>「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。</p>	<p>決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。</p> <p>決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中のおそれがあります。</p> <p>「レビトラ」の使用を忘れた場合： 忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。</p> <p>「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。</p>	<p>決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。</p> <p>決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中のおそれがあります。</p> <p>「レビトラ」の使用を忘れた場合： 忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。</p> <p>「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。</p>	<p>決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。</p> <p>決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中のおそれがあります。</p> <p>「レビトラ」の使用を忘れた場合： 忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。</p> <p>「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。</p>	
使用上の注意	<p>心臓疾患がある場合 低血圧の場合 心臓から出る血管が狭窄を起こしている場合 心拍に異常がある場合 ペニスに構造的な欠陥がある場合 血球の破壊による貧血、血液細胞で増殖するがん等の病気がある場合 □勃起不全の治療で他の薬を使用している場合 重度の肝機能障害がある場合 透析を必要とする腎機能障害がある場合 心臓疾患がある場合 低血圧 家族性の眼の病気がある場合</p> <p>以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 胃潰瘍がある場合 出血性障害がある場合 勃起不全の治療で</p>	<p>レビトラの使用前に注意すること</p> <p>以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 万が一薬品中の成分のいずれか一つに対するアレルギーがある場合 心臓疾患で使用される硝酸系を使用している場合 重度の肝機能障害がある場合 透析を必要とする腎機能障害がある場合 心臓疾患がある場合 低血圧 家族性の眼の病気がある場合</p> <p>以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 胃潰瘍がある場合 出血性障害がある場合 勃起不全の治療で</p>	<p>レビトラの使用前に注意すること</p> <p>以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 万が一薬品中の成分のいずれか一つに対するアレルギーがある場合 心臓疾患で使用される硝酸系を使用している場合 重度の肝機能障害がある場合 透析を必要とする腎機能障害がある場合 心臓疾患がある場合 低血圧 家族性の眼の病気がある場合</p> <p>以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 胃潰瘍がある場合 出血性障害がある場合 勃起不全の治療で</p>	<p>レビトラの使用前に注意すること</p> <p>以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 万が一薬品中の成分のいずれか一つに対するアレルギーがある場合 心臓疾患で使用される硝酸系を使用している場合 重度の肝機能障害がある場合 透析を必要とする腎機能障害がある場合 心臓疾患がある場合 低血圧 家族性の眼の病気がある場合</p> <p>以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 胃潰瘍がある場合 出血性障害がある場合 勃起不全の治療で</p>	<p>レビトラの使用前に注意すること</p> <p>以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 万が一薬品中の成分のいずれか一つに対するアレルギーがある場合 心臓疾患で使用される硝酸系を使用している場合 重度の肝機能障害がある場合 透析を必要とする腎機能障害がある場合 心臓疾患がある場合 低血圧 家族性の眼の病気がある場合</p> <p>以下の場合には「レビトラ」を「服用する前に医者を聞いてください」 胃潰瘍がある場合 出血性障害がある場合 勃起不全の治療で</p>	<p>注意事項 65歳以上の高齢者は5mgを服用して下さい。</p>

<p>高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断系の薬を使用している場合 抗真菌薬を使用している場合 抗生物質の一種であるエリスロマイシンまたはクラリスロマイシンを使用している場合 HIV 治療に用いられる薬を使用している場合 出血性障害がある場合 胃潰瘍がある場合 血栓溶解薬であるヘパリンを使用している場合</p> <p>「レビトラ」を食べ物、飲み物と一緒に服用すること 「レビトラ」は食べ物と一緒に、または単独で摂取できます。ただし薬の効果を遅らせるおそれがあるため、重い食事または油っこい食事の後には服用されないことをお勧めします。</p> <p>車両の運転および機械の操作 「レビトラ」がどのような反応を引き起こすかを確認しないうちは、車両の運転や機械の操作中の使用は避けてください。</p> <p>腎機能障害がある場合：腎機能障害のある患者は、用量を調節する必要はありません。透析患者の使用は推奨されていません。</p> <p>肝機能障害がある場合：軽度の肝機能障害がある患者は、用量を調節する必要はありません。中等度の肝機能障害がある患者</p>	<p>他の薬を使用している場合</p> <p>「レビトラ」を食べ物、飲み物と一緒に服用すること 「レビトラ」は食べ物と一緒に、または単独で摂取できます。ただし薬の効果を遅らせるおそれがあるため、重い食事または油っこい食事の後には服用されないことをお勧めします。</p> <p>グレープフルーツジュースと一緒に飲まないでください。 お酒を飲まないでください。</p> <p>車両の運転および機械の操作 「レビトラ」を服用したら、視覚障害と昏倒の可能性があります。車両の運転や機械の操作中の使用は避けてください。</p>	<p>他の薬を使用している場合</p> <p>「レビトラ」を食べ物、飲み物と一緒に服用すること 「レビトラ」は食べ物と一緒に、または単独で摂取できます。ただし薬の効果を遅らせるおそれがあるため、重い食事または油っこい食事の後には服用されないことをお勧めします。</p> <p>車両の運転および機械の操作 「レビトラ」を服用したら、視覚障害と昏倒の可能性があります。車両の運転や機械の操作中の使用は避けてください。</p>	<p>他の薬を使用している場合</p> <p>「レビトラ」を食べ物、飲み物と一緒に服用すること 「レビトラ」は食べ物と一緒に、または単独で摂取できます。ただし薬の効果を遅らせるおそれがあるため、重い食事または油っこい食事の後には服用されないことをお勧めします。</p> <p>車両の運転および機械の操作 「レビトラ」を服用したら、視覚障害と昏倒の可能性があります。車両の運転や機械の操作中の使用は避けてください。</p>	<p>他の薬を使用している場合</p> <p>「レビトラ」を食べ物、飲み物と一緒に服用すること 「レビトラ」は食べ物と一緒に、または単独で摂取できます。ただし薬の効果を遅らせるおそれがあるため、重い食事または油っこい食事の後には服用されないことをお勧めします。</p> <p>車両の運転および機械の操作 「レビトラ」を服用したら、視覚障害と昏倒の可能性があります。車両の運転や機械の操作中の使用は避けてください。</p>	<p>他の薬を使用している場合</p> <p>「レビトラ」を食べ物、飲み物と一緒に服用すること 「レビトラ」は食べ物と一緒に、または単独で摂取できます。ただし薬の効果を遅らせるおそれがあるため、重い食事または油っこい食事の後には服用されないことをお勧めします。</p> <p>車両の運転および機械の操作 「レビトラ」を服用したら、視覚障害と昏倒の可能性があります。車両の運転や機械の操作中の使用は避けてください。</p>	
--	--	--	--	--	--	--

	は、初期用量を 5 mg にしてください。最大で 10 mg まで増やすことができます。重度の肝機能障害については推奨されていません。 もし「レビトラ」の効果が強すぎるまたは弱すぎるといった感想を抱いた場合は、かかりつけの医師か薬局に相談してください。					
相互作用	他の薬との併用 ある種の薬と併用した場合、「レビトラ」の効果が変わることがあります。以下の薬を使用している場合には、かかりつけの医師に伝えてください。 抗生物質であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン 真菌症の治療に用いられるケトコナゾール、イトラコナゾール HIV 治療に用いられるインジナビル、リトナビル 心臓疾患に使用される硝酸薬および一酸化窒素供与剤 高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断薬（タムスロシンまたはテラゾシン等） もし、処方箋の有無にかかわらず、何らかの薬を現在使用中または最近使用した場合は、その旨をかかりつけの医師か薬局に伝えてください。	他の薬との併用 ある種の薬と併用した場合、「レビトラ」の効果が変わることがあります。以下の薬を使用している場合には、かかりつけの医師に伝えてください。 抗生物質であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン 真菌症の治療に用いられるケトコナゾール、イトラコナゾール HIV 治療に用いられるインジナビル、リトナビル 心臓疾患に使用される硝酸薬および一酸化窒素供与剤 高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断薬（タムスロシンまたはテラゾシン等） もし、処方箋の有無にかかわらず、何らかの薬を現在使用中または最近使用した場合は、その旨をかかりつけの医師か薬局に伝えてください。	他の薬との併用 ある種の薬と併用した場合、「レビトラ」の効果が変わることがあります。以下の薬を使用している場合には、かかりつけの医師に伝えてください。 抗生物質であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン 真菌症の治療に用いられるケトコナゾール、イトラコナゾール HIV 治療に用いられるインジナビル、リトナビル 心臓疾患に使用される硝酸薬および一酸化窒素供与剤 高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断薬（タムスロシンまたはテラゾシン等） もし、処方箋の有無にかかわらず、何らかの薬を現在使用中または最近使用した場合は、その旨をかかりつけの医師か薬局に伝えてください。	他の薬との併用 ある種の薬と併用した場合、「レビトラ」の効果が変わることがあります。以下の薬を使用している場合には、かかりつけの医師に伝えてください。 抗生物質であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン 真菌症の治療に用いられるケトコナゾール、イトラコナゾール HIV 治療に用いられるインジナビル、リトナビル 心臓疾患に使用される硝酸薬および一酸化窒素供与剤 高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断薬（タムスロシンまたはテラゾシン等） もし、処方箋の有無にかかわらず、何らかの薬を現在使用中または最近使用した場合は、その旨をかかりつけの医師か薬局に伝えてください。	他の薬との併用 ある種の薬と併用した場合、「レビトラ」の効果が変わることがあります。以下の薬を使用している場合には、かかりつけの医師に伝えてください。 抗生物質であるエリスロマイシン、クラリスロマイシン 真菌症の治療に用いられるケトコナゾール、イトラコナゾール HIV 治療に用いられるインジナビル、リトナビル 心臓疾患に使用される硝酸薬および一酸化窒素供与剤 高血圧および前立腺肥大の治療に用いられるα遮断薬（タムスロシンまたはテラゾシン等） もし、処方箋の有無にかかわらず、何らかの薬を現在使用中または最近使用した場合は、その旨をかかりつけの医師か薬局に伝えてください。	記載なし
副作用	以下の症状のうちいずれかひとつに気づいた場合には、すぐにかかりつけの医師に報告するか、最も近い病院の救急窓口に行ってください。	頭痛 顔の発赤 鼻閉 消化不良 疲労 昏倒 光過敏 血圧の上昇	頭痛 顔の発赤 鼻閉 消化不良 疲労 昏倒 光過敏 血圧の上昇	頭痛 顔の発赤 鼻閉 消化不良 疲労 昏倒 光過敏 血圧の上昇	頭痛 顔の発赤 鼻閉 消化不良 疲労 昏倒 光過敏 血圧の上昇	世界で7800患者を ED 治療ために服用する。

	<p>視覚障害 突発性難聴または聴覚の低下 血圧の上昇 血圧の低下 立ち上がる際に起こる血圧低下 息切れ 昏倒 胸の痛み 視覚低下 発作 感覚の低下 感覚異常 目のかすみ 動悸 心拍数の上昇 めまい 以下の症状のうちいずれかひとつに気づいた場合には、かかりつけの医師に報告してください。</p> <p>頭痛 顔の発赤 めまい 鼻づまり 消化不良 吐き気 傾眠 流涙の増加 鼻血 背中の痛み 肉痛 緊張 筋肉のこわばり 勃起増大 不随意勃起 感冒及び感冒様症状 不眠 ヒリヒリ感 異なる色彩を識別できない視覚異常 目の炎症 目の痛み 光過敏 耳鳴り 鼻閉 腹痛 下痢 口の渇き 胃炎 胃酸の食道への逆流 食道炎 飲み込みづらさ 激しい発汗 嘔吐 関節痛 首の痛み 射撃障害</p>	<p>血圧の低下 筋肉のこわばり 視覚障害</p>	<p>血圧の低下 筋肉のこわばり 視覚障害</p>	<p>血圧の低下 筋肉のこわばり 視覚障害</p>	<p>血圧の低下 筋肉のこわばり 視覚障害</p>	
--	--	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	--

	疲労 不快感 極めて高頻度：頭痛、顔の発赤（顔の発赤とともにヒリヒリ感、ほてり、紅斑を含む）					
高齢者への投与	高齢患者は用量を調節する必要はありません。	記載なし	記載なし	: 記載なし	記載なし	記載なし
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	「レビトラ」は男性用です。女性、赤ちゃん、子供には使用しないでください。	「レビトラ」は男性用です。女性には使用しないでください。	「レビトラ」は男性用です。女性には使用しないでください。	「レビトラ」は男性用です。女性には使用しないでください。	「レビトラ」は男性用です。女性には使用しないでください。	記載なし
小児等への投与	子供および思春期にある人は使用できません。	子供の使用：子供及び思春期にある人は使用できません。	子供の使用：子供及び思春期にある人は使用できません。	子供の使用：子供及び思春期にある人は使用できません。	子供の使用：子供及び思春期にある人は使用できません。	記載なし
過量投与	決められた用量を超える「レビトラ」を使用してしまった場合、医師か薬局に相談してください。 決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合、激しい背中のおそれがあります。	決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：医師か薬局に相談してください	決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：医師か薬局に相談してください。	決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：医師か薬局に相談してください。	決められた用量以上の「レビトラ」を使用した場合：医師か薬局に相談してください。	記載なし
適用上の注意	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
その他の注意	「レビトラ」の使用を忘れた場合：忘れた分量を補うために倍の量を摂取しないでください。 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響 「レビトラ」による治療を終了した際に起こりうる影響については、かかりつけの医師に相談してください。	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
薬物動態						
臨床成績						
薬効薬理						
有効成分に関する理化学的知見						
包装						
主要文献	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
文献請求先						
問い合わせ先						
製造販売元	認可所有者：パイ	製造所：パイエ	製造所：パイエ	製造所：パイエ	製造所：パイエ	製造所：パイエ

	エル・トルコ化学工業有限会社 製造所：バイエル・ファーマ AG、レバークーゼン・ドイツ	ル・ファーマ AG、レバークーゼン・ドイツ	ル・ファーマ AG、ドイツ	ル・ファーマ AG、ドイツ	ル・ファーマ AG、ドイツ	ル・ファーマ AG、ドイツ
保存方法	「レビトラ」は、子供の目と手の届かない場所で、包装のまま保管してください。25℃以下の室温で保管してください。使用期限に従って服用してください。	子供の目と手の届かない場所で、包装のまま保管してください。使用期限に従って服用してください。	子供の目と手の届かない場所で、包装のまま保管してください。使用期限に従って服用してください。	子供の目と手の届かない場所で、包装のまま保管してください。使用期限に従って服用してください。	子供の目と手の届かない場所で、包装のまま保管してください。使用期限に従って服用してください。	子供の目と手の届かない場所で、包装のまま保管してください。使用期限に従って服用してください。

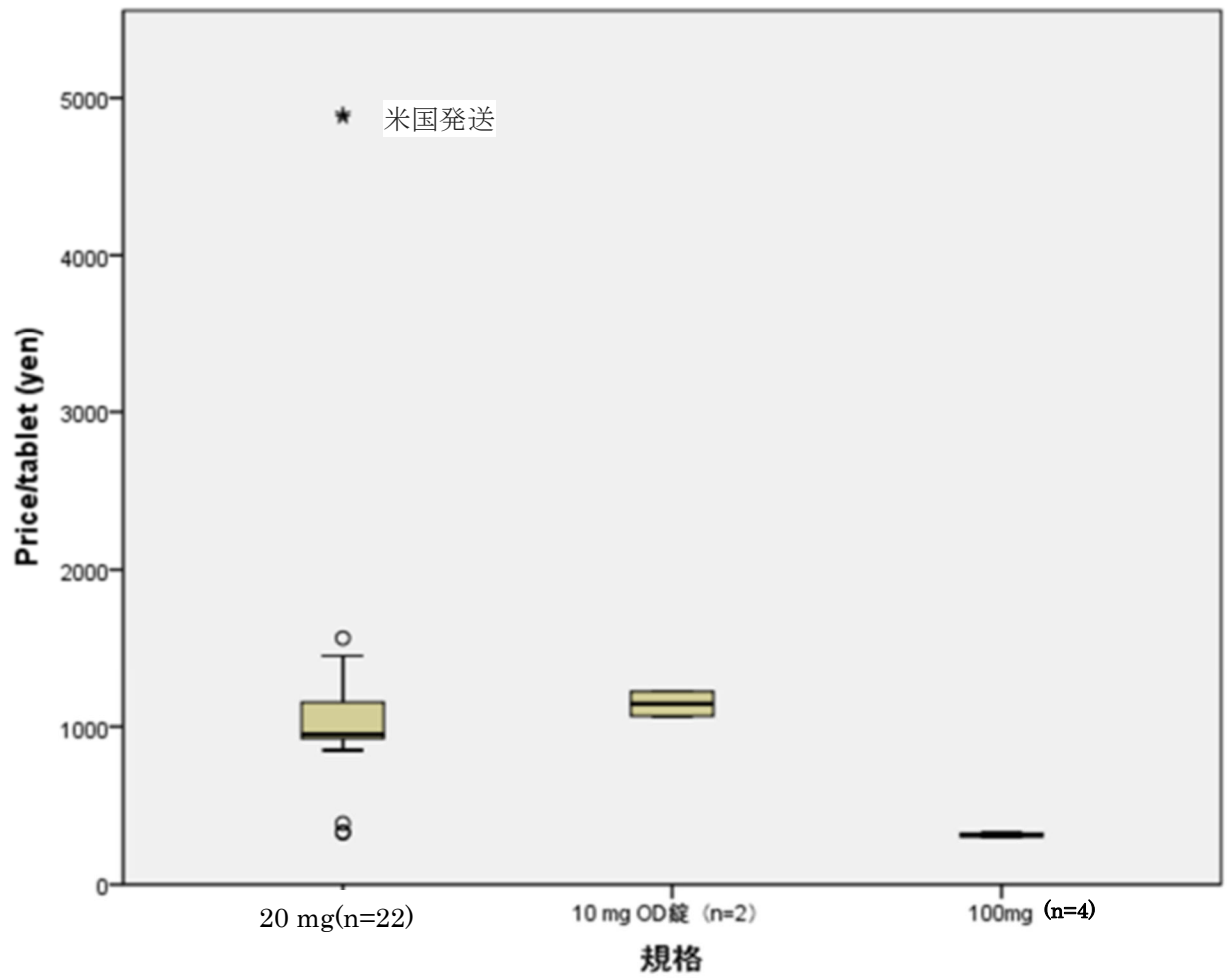


図1. レビトラ 1錠あたりの価格（送料・手数料を含む）：規格毎での比較

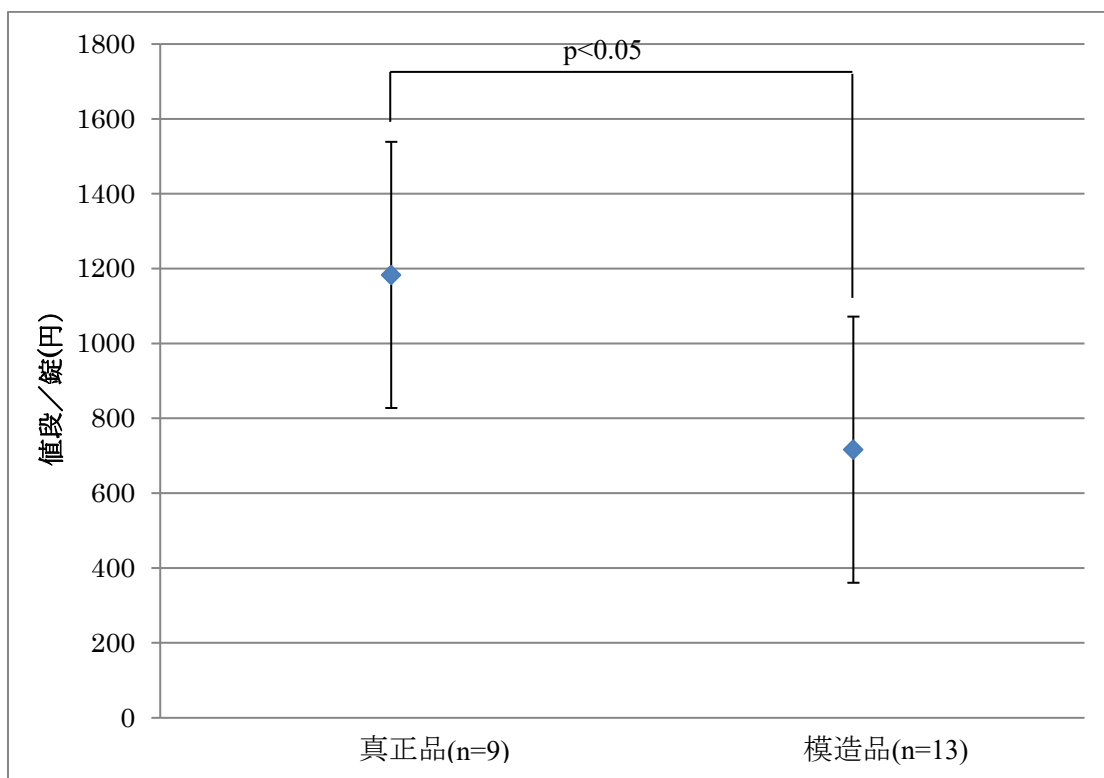


図 2. レビトラ (20 mg) 1 錠あたりの平均価格 (mean±SD, 送料・手数料込み) : 20 mg 錠での比較 (Student's t-test)



図 3. バラで届いた製品 (017-100-D1-CN-30/09-100-D1-CN-30/020-100-D1-CN-30 : 模造品 (未承認規格))



図 3-1. PTP シートのみで届いた製品 : PTP シートタイプ (14-20-A1-HK-32 : 模造品)



図 4-1. ボックスタイプの製品：ボックスタイプ 1 (01-20-B1-SG-28：真正品)



図 4-2. ボックスタイプの製品：ボックスタイプ 2 (08-20-B2-CN-24：模造品)



図 4-3. ボックスタイプの製品：ボックスタイプ 3 (022-10-B3-SG-24：真正品)



図 5-1. ボトルタイプ 1 のレビトラ (02-20-C1-US-30 : 真正品)



図 5-2. ボトルタイプ 2 のレビトラ (10-100-C2-CN-30-1 : 模造品 (未承認規格))



図 5-3. ボトルタイプ 3 のレビトラ (011-20-C3-CN-30-2 : 模造品)



図 5-4. ボトルタイプ 4 のレビトラ (13-20-C4-CN-30 : 模造品)



図 5-5. ボトルタイプ 5 のレビトラ (019-20-C5-CN-30 : 模造品)



“Brand: Ai lida” との記載

myeloma and leukemia) patients. Need to be cautious in the treatment of taking erectile dysfunction medication. Combined use other methods of treatment with erectile dysfunction, vardenafil safety and efficacy have not been studied, therefore, it is not recommended. The following case patients, vardenafil safety has not been studied, unless there is further information to recommend the use of vardenafil: severe liver disease, end-stage renal disease requiring dialysis, hypotension/systolic blood pressure, resting 90 mmHg), recently suffered from stroke or myocardial infarction (in 6 months), unstable type angina, Family degenerative eye diseases such as retinitis pigmentosa. Some patients taking vardenafil and α -receptor blockers may lead to symptomatic hypotension. Unless there is further information, taken α -receptor blocker in 6 hours without using vardenafil. After 6 hours, taking vardenafil of maximum dose should not exceed 5mg, but when patients taking α -receptor blocker tamsulosin, Medication intermittently are not require. Only when patients receiving α -receptor blocker therapy in stable condition, can be combined with medication. Vardenafil is not used in patients suffering from abnormal bleeding or peptic ulcer, as only can be used after cautious risk assessment. Vardenafil used alone or in combination with aspirin had no effect on bleeding time. Human platelets in vitro tests show that, alone taking vardenafil won't inhibit multiple platelet factor induced platelet aggregation. High dose therapy, it observed vardenafil slightly enhanced sodium nitroprusside, nitric oxide donor antithrombotic effect, in a dose-dependent manner. Vardenafil combined with heparin had no effect on rat bleeding time, but the interaction hasn't studied in the human body. The ability for driving or operating machinery and equipment, the patient should take into account their reaction before taking vardenafil.

[Taboo] 1. Any ingredients of the drug component (active or inactive), patients with allergy symptoms are prohibited.

2. Within the same function of PDE inhibition in the NO/cGMP, PDE5 inhibitors may enhance the nitrate medicine antihypertensive effect. Therefore, taking nitrites or nitric oxide donors treated patients are avoided using vardenafil.

3 avoid using vardenafil combined with HIV protein kinase inhibitor didanosine or stavudine, because they are potent CYP3A4 inhibitors.

[pregnant and lactating women] Not applicable

[Medication use in elderly patients] Elderly patients (> 65 years) vardenafil removal rate decreased, the starting dose considerations is 5mg.

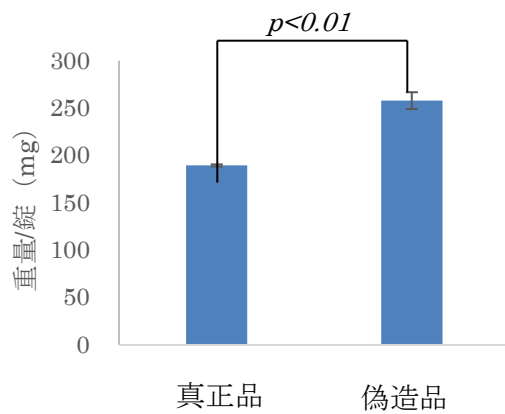
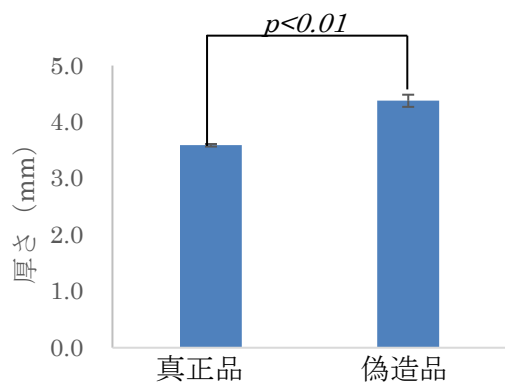
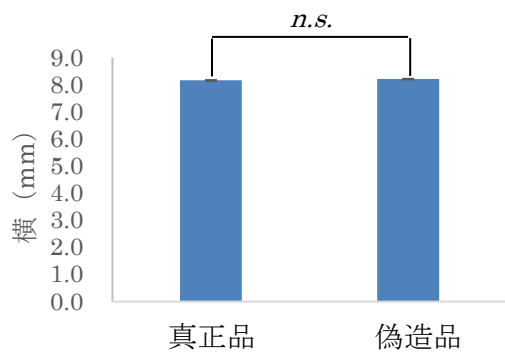
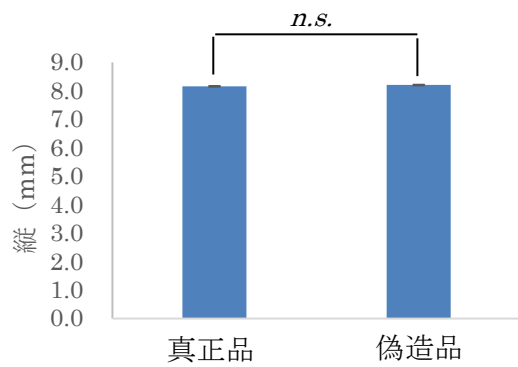
[Medication overdosage] In the study of single dose, the highest test dose is 60mg per day. Highest test dose (60mg per day) was well tolerated without any serious side effect. With some results in another study, 40mg vardenafil (once daily), continuous medication for 4 weeks in clinical trials have confirmed. When taking vardenafil 40mg two doses daily, it observed several cases of severe back pain, however, did not confirm there's muscle or neurotoxicity effect. When overdose, should give general symptomatic treatment measures based on the need. Due to vardenafil and plasma protein binding rate is very high, and it's not mainly cleared by the urine, so renal dialysis can't improve the in vivo clearance rate.

[storage conditions] kept format: below 25°C. Please keep the medication out of the reach of children. Pack 30 tablets/bottle.

validity: 36 months

[production enterprises] Bayer Schering pharmaceutical health Limited by Shans Ltd Bayer Germany

Figure 6 ボトルタイプ 5 のレビトラの説明書 (019-20-C5-CN-30 : 偽造品)



20 mg 真正品 (n=9)
 20 mg 偽造品 (n=13)
 真正品の最大厚 < 偽造品の最小厚
 真正品の最大重量 < 偽造品の最小重量

Figure.7 20 mg 錠剤のサイズと重量の比較



Figure.7-1 Bayer 譲渡品、20 mg 偽造品、100 mg 偽造品
（上：錠剤の真中から見たもの、下：錠剤を横から見たもの（上面が白いのは光の反射による）、上下ともに左：Bayer 譲渡品、中央：20 mg 偽造品、右：100 mg 偽造品の錠剤



日本市販品



真正品 02-20-C1-US-30 (ボトル)



真正品 07-20-B1-SG-24 (ボックス)



日本市販品

偽造品 011-20-C4-CN-30-2 (ボトル)



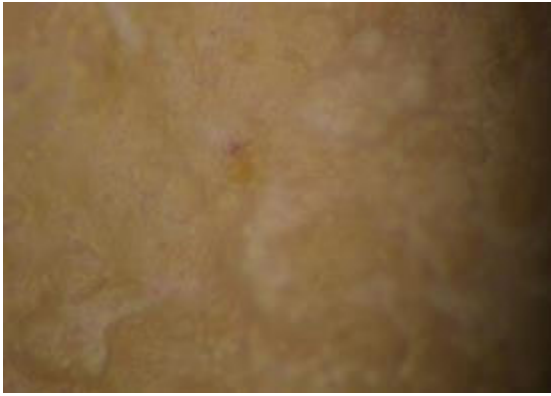
日本市販品

偽造品 021-20-B2-CN-24 (ボックス)



10 mgOD 錠 022-10-B3-SG-24

Figure.8 錠剤表面の色調の比較



A. 20 mg Bayer 譲渡品



B. 20 mg 真正品 (02-20-C1-US-30)

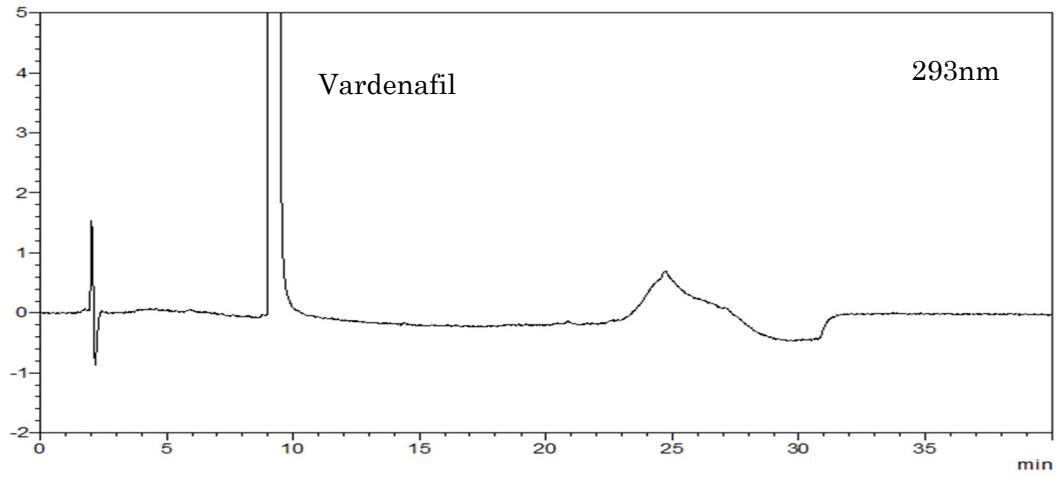


C. 20 mg 偽造品 (06-20-A1-HK-30)

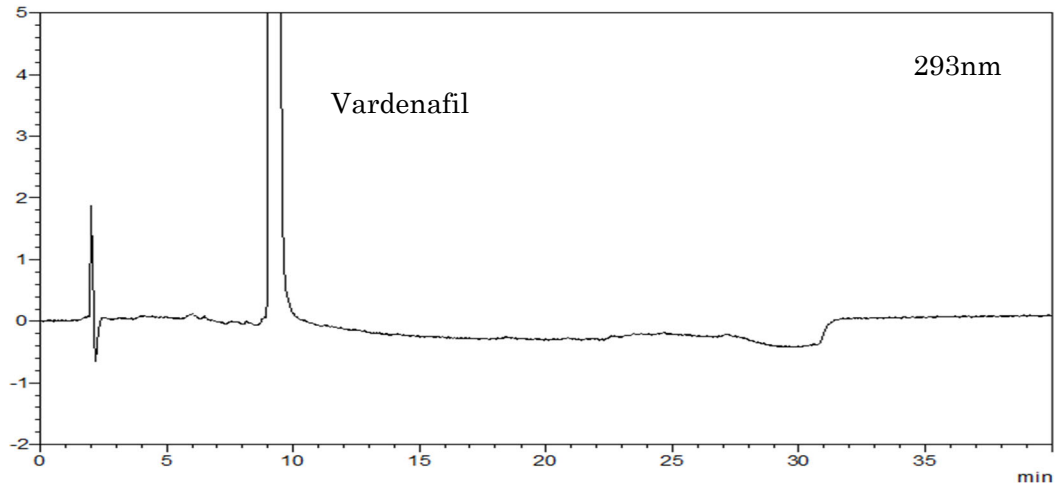


Figure 9. レビトラ 20 mg の顕微鏡観察写真 (500 倍拡大)

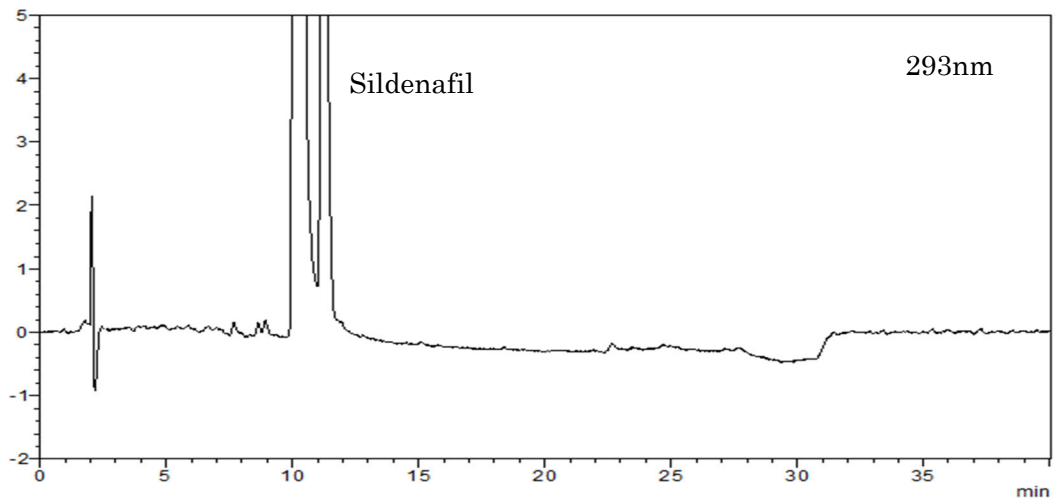
(A)
mAU



(B)
mAU



(C)
mAU



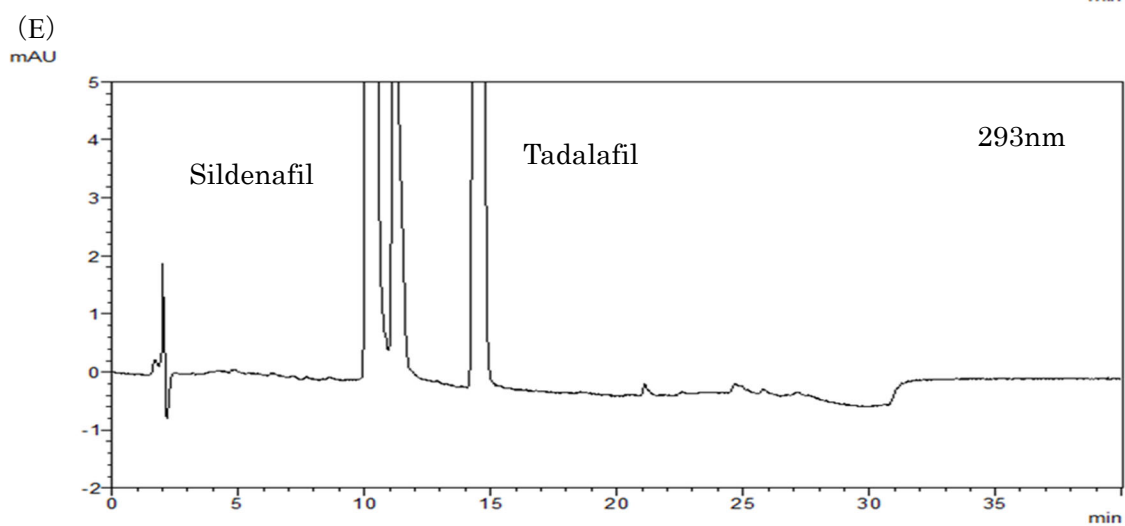
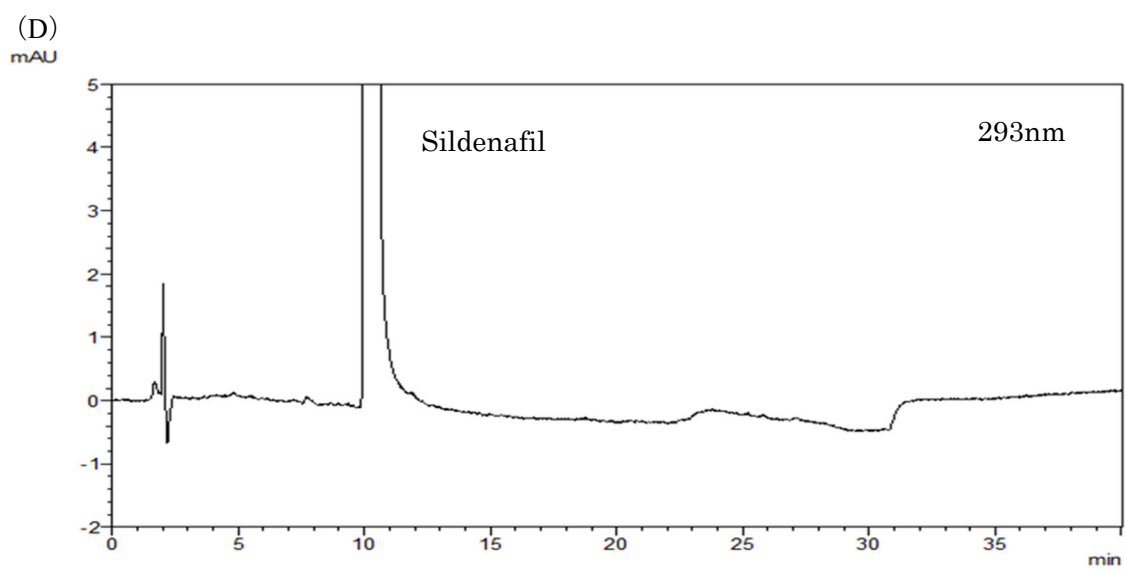


Figure 10 薬物プロファイル分析

- (A) 20 mg 日本市販品の HPLC クロマトグラム (A-1)
- (B) 20 mg 真正品 (01-20-B1-SG-28) の HPLC クロマトグラム(A-1)
- (C) 20 mg 偽造品 (08-20-B2-CN-24) の HPLC クロマトグラム (A-2)
- (D) 20 mg 偽造品 (13-20-C4-CN-30) の HPLC クロマトグラム (A-3)
- (E) 20 mg 偽造品 (018-20-B2-CN-24-1) の HPLC クロマトグラム (A-4)

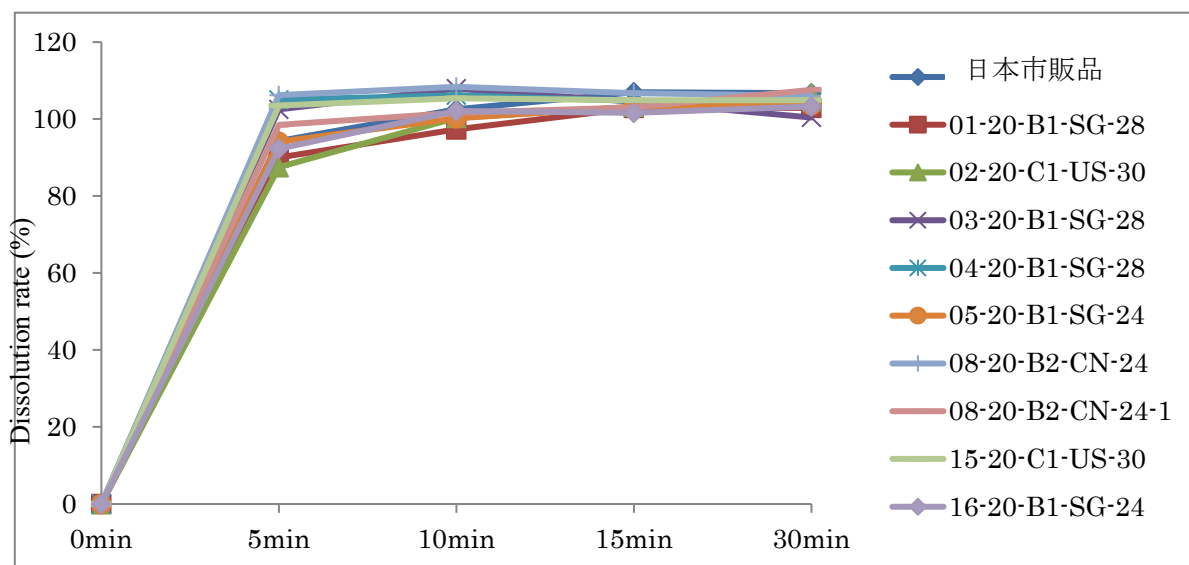


Figure 11 溶出プロファイル (バルデナフィル) 20 mg 日本市販品と 20 mg 真正品 (n=1)

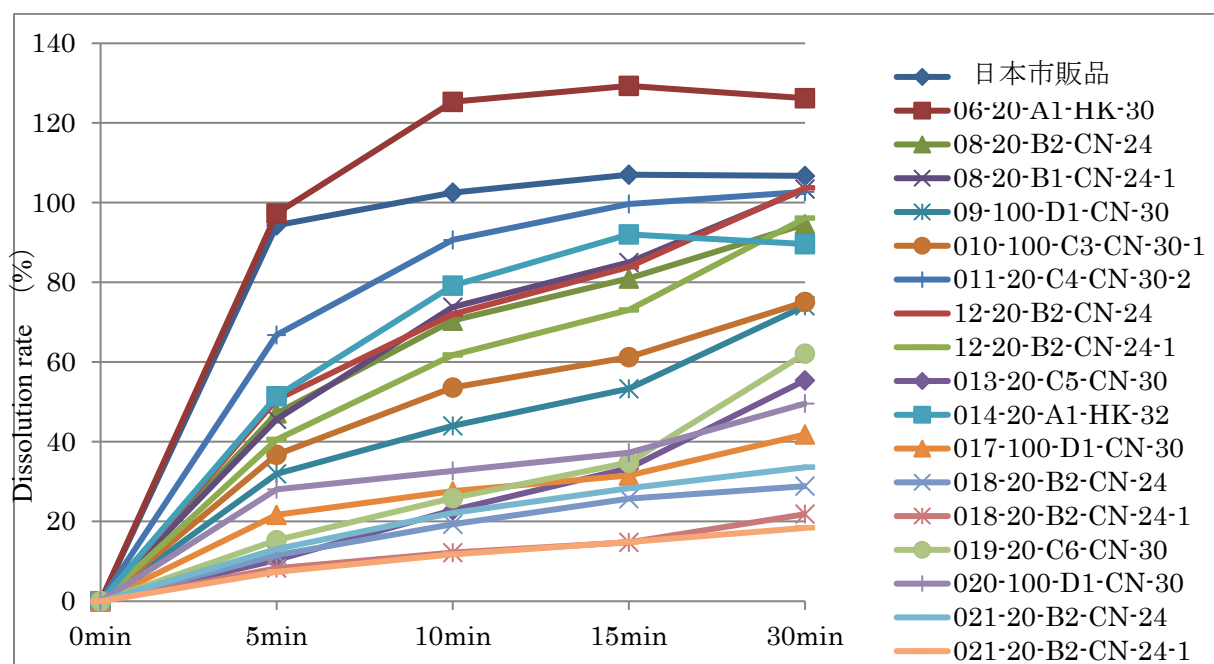


Figure 11-1 溶出プロファイル (シルデナフィル) 20 mg 日本市販品と偽造品 (n=1)



20 mg 偽造品 13-20-C4-CN-30



100 mg 偽造品 17-100-D1-CN-30



20 mg 偽造品 19-20-C5-CN-30



100 mg 偽造品 20-100-D1-CN-30

Figure 12 溶出試験について溶出時間 30 分における錠剤の崩壊状況

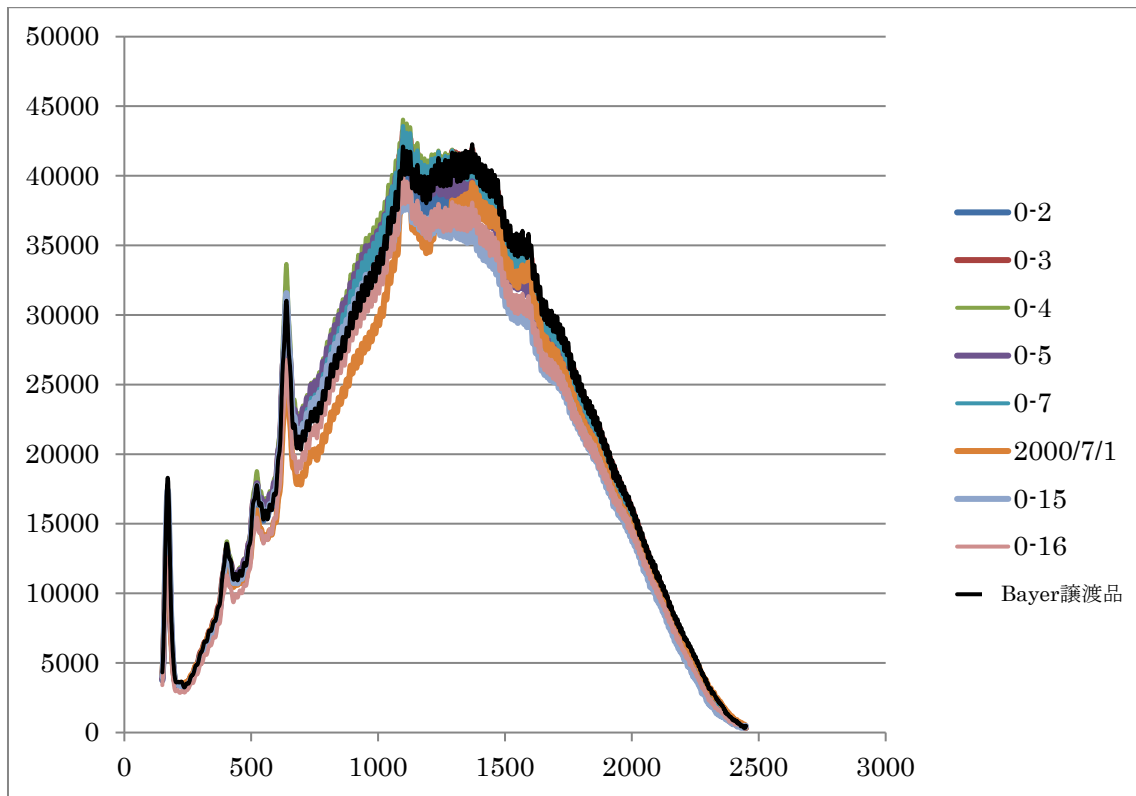


Figure 13-1. 携帯型ラマンスペクトル (1)
20 mg Bayer 譲渡品と 20 mg 真正品 (n=9) の比較

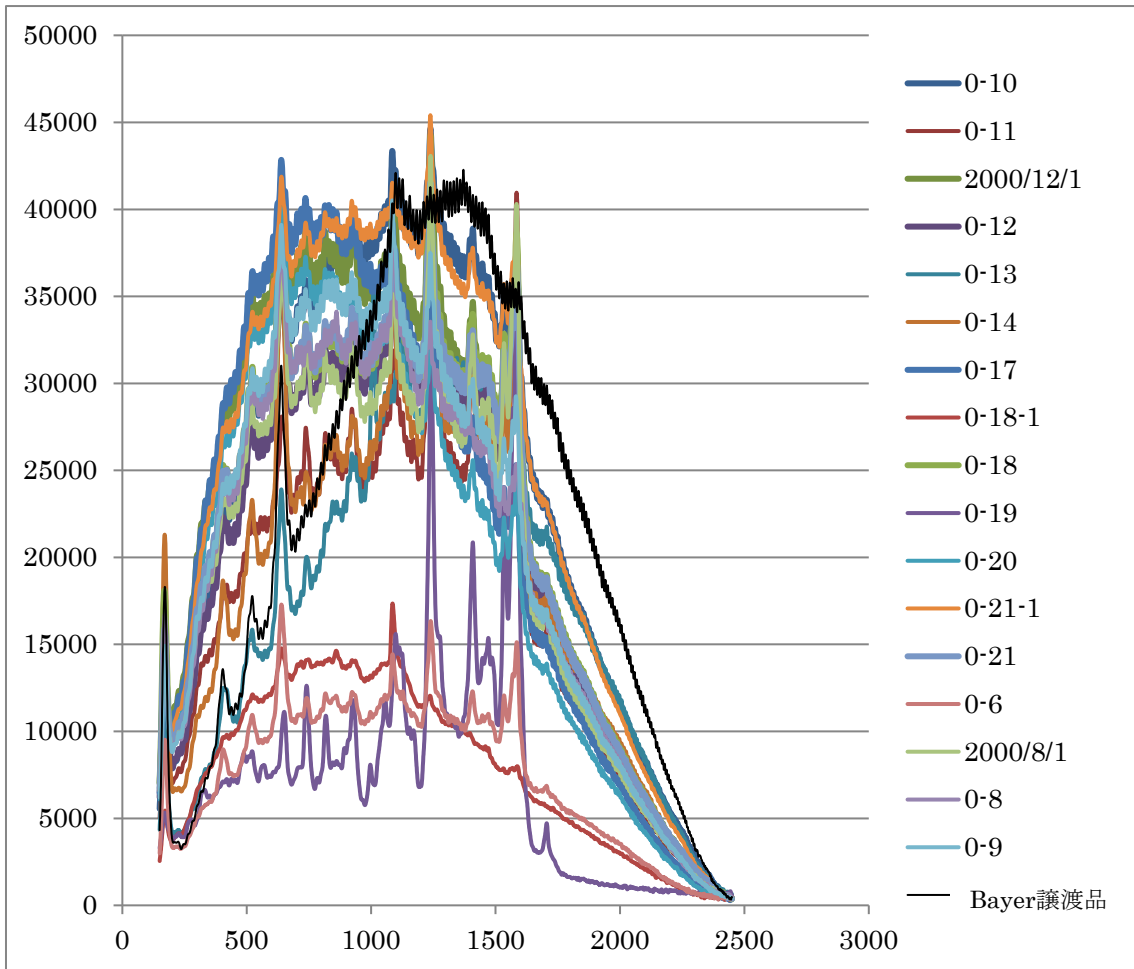


Figure 13-2. 携帯型ラマンスペクトル (2)
20 mg 譲渡品と 20 mg 偽造品 (n=17) の比較

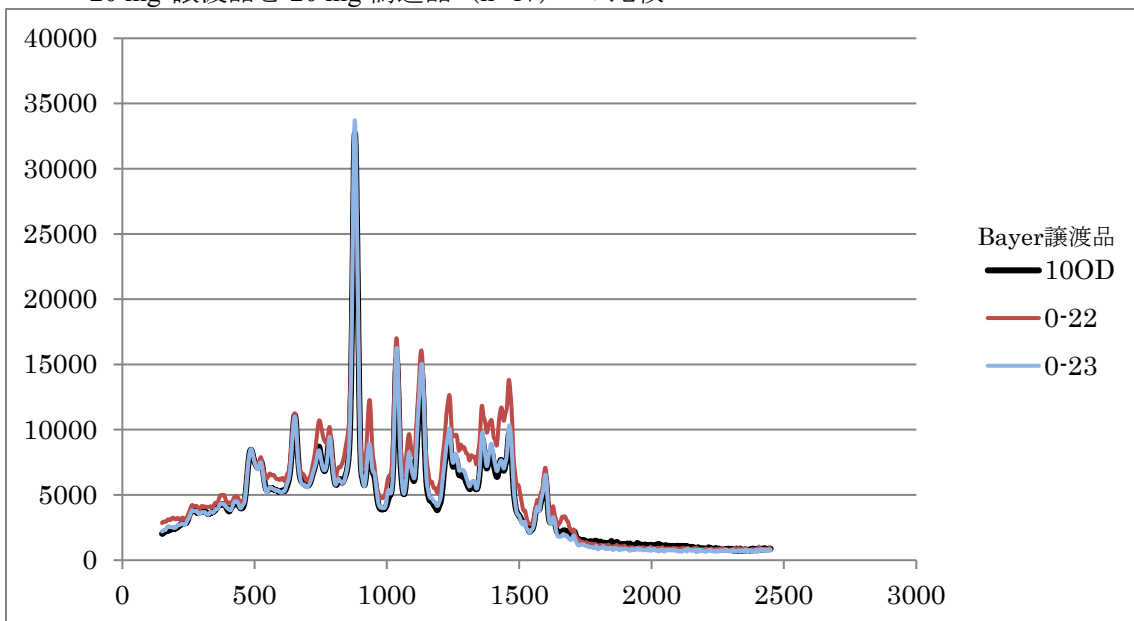


Figure 13-3. 携帯型ラマンスペクトル (3)

10 mg OD Bayer 譲渡品と 10 mg OD 真正品 (n=2) の比較

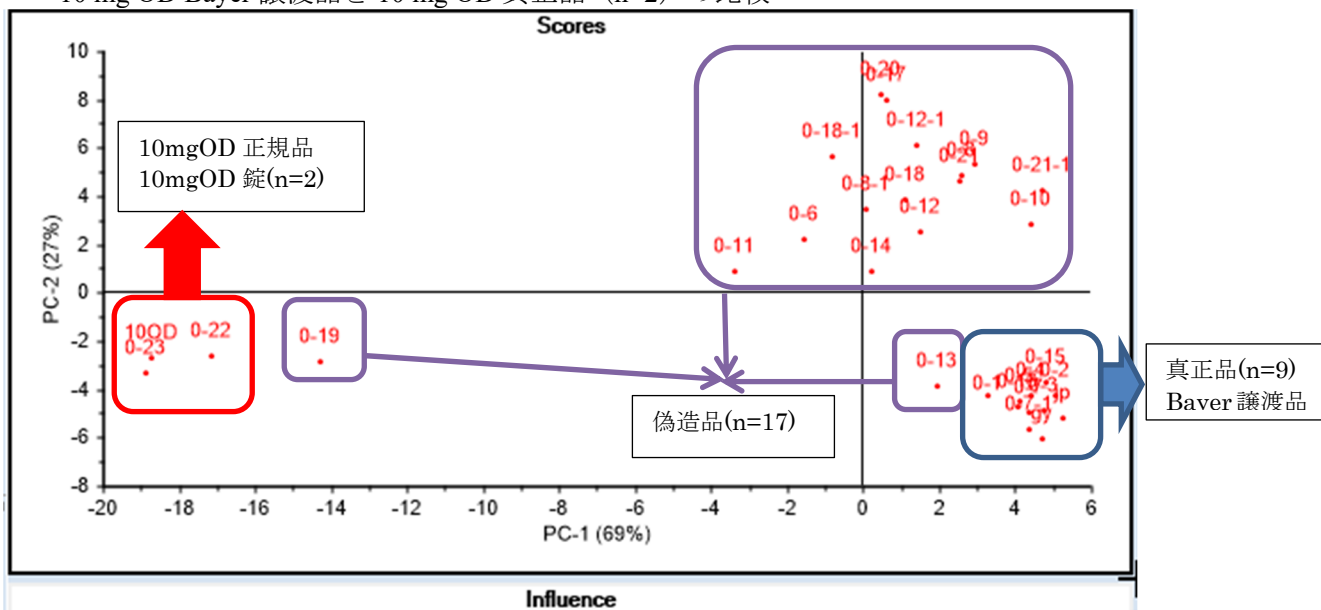


Figure 14. 携帯型ラマンスペクトルの主成分分析結果

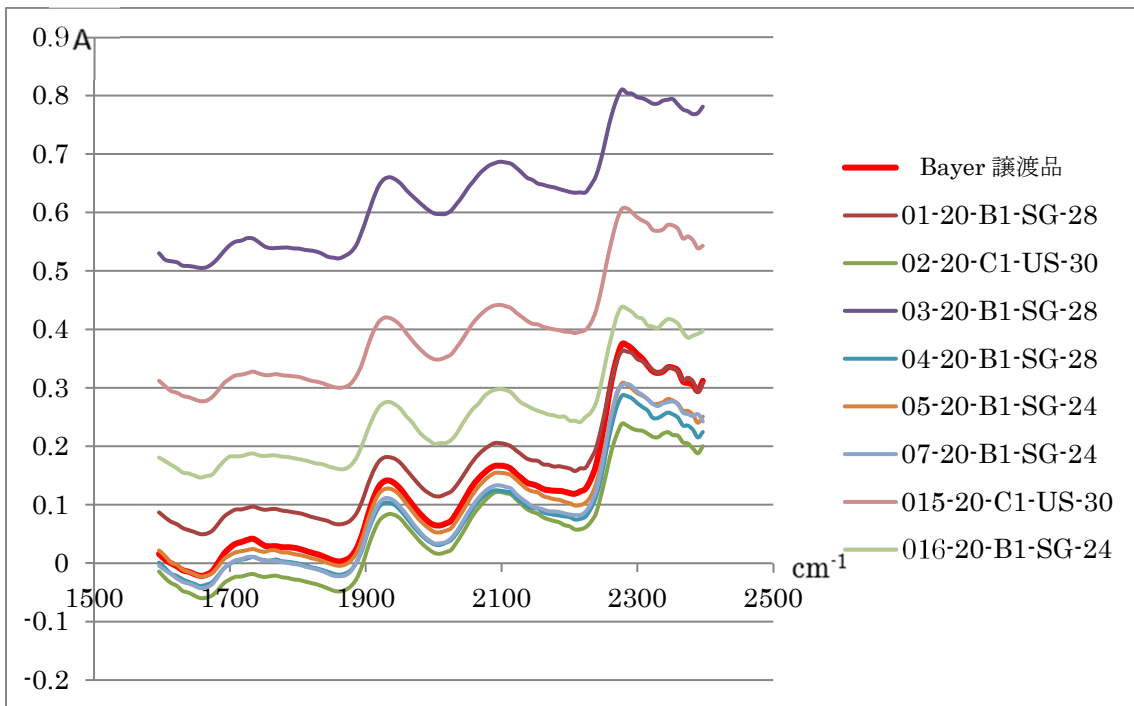


図 15-1 NIR の結果 (1) 20 mg 真正品と 20 mg 譲渡品の比較

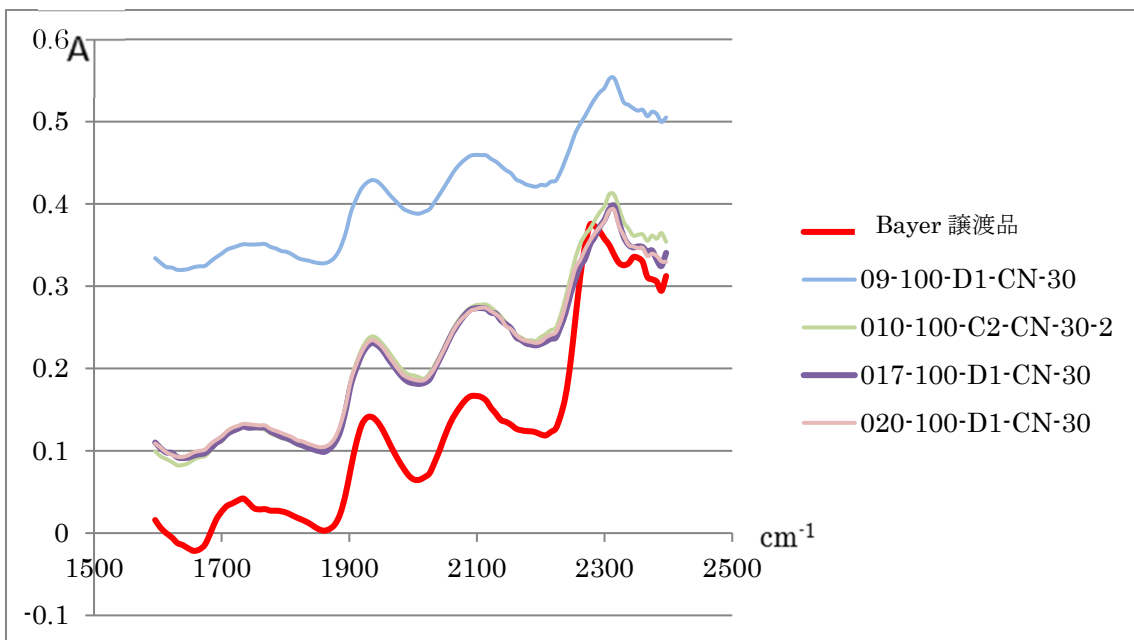


図 15-2 NIR の結果 (2) 100 mg 模造品と 20 mg 譲渡品の比較

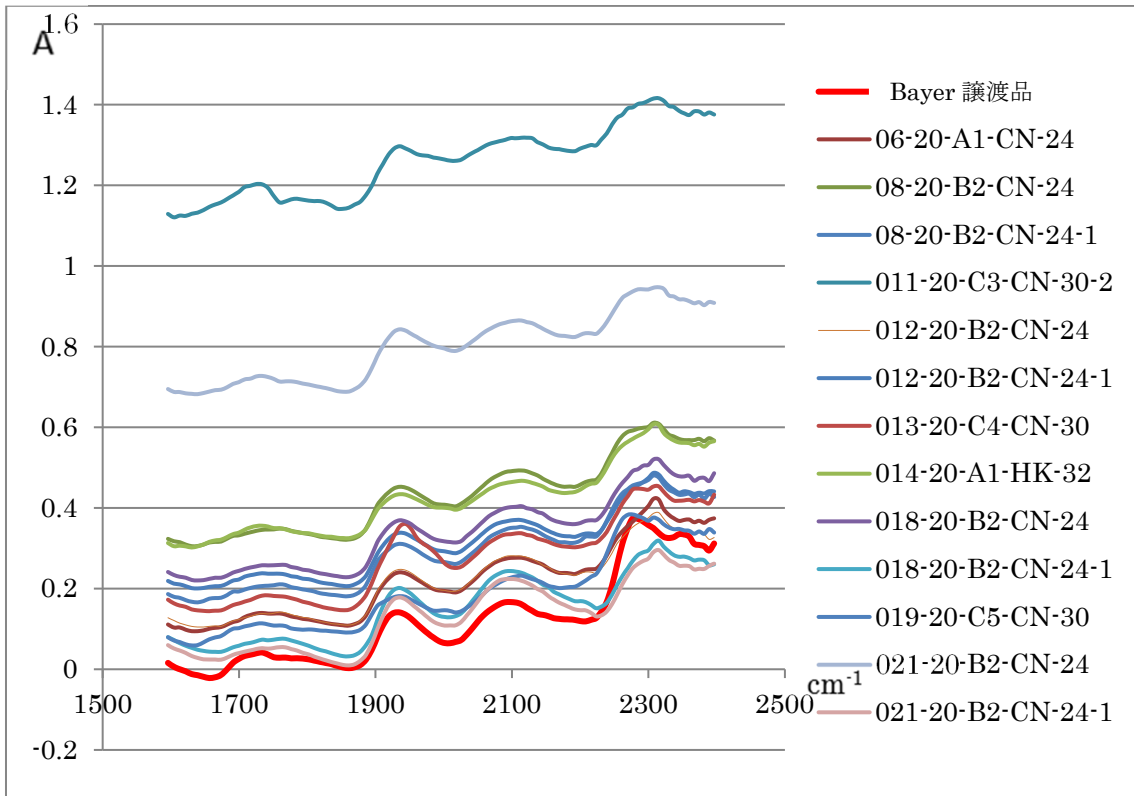


図 15-3 NIR の結果 (3) 20 mg 模造品と 20 mg 譲渡品の比較

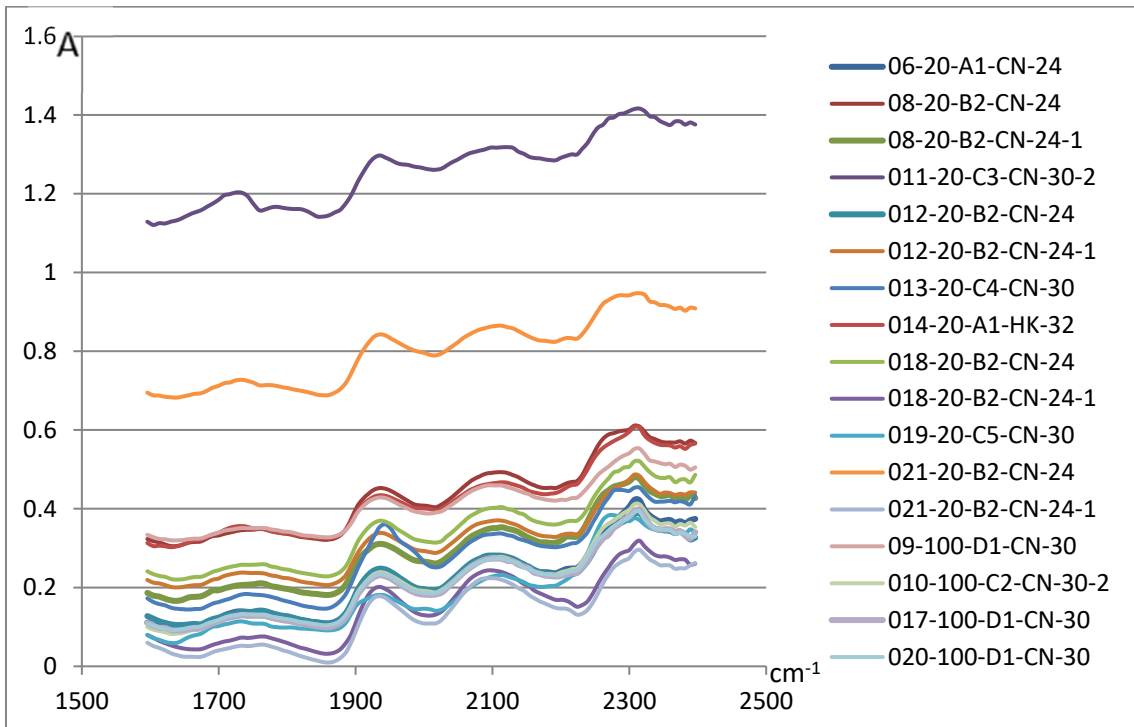


図 15-4 NIR の結果 (4) 100 mg 模造品と 20 mg 模造品の比較

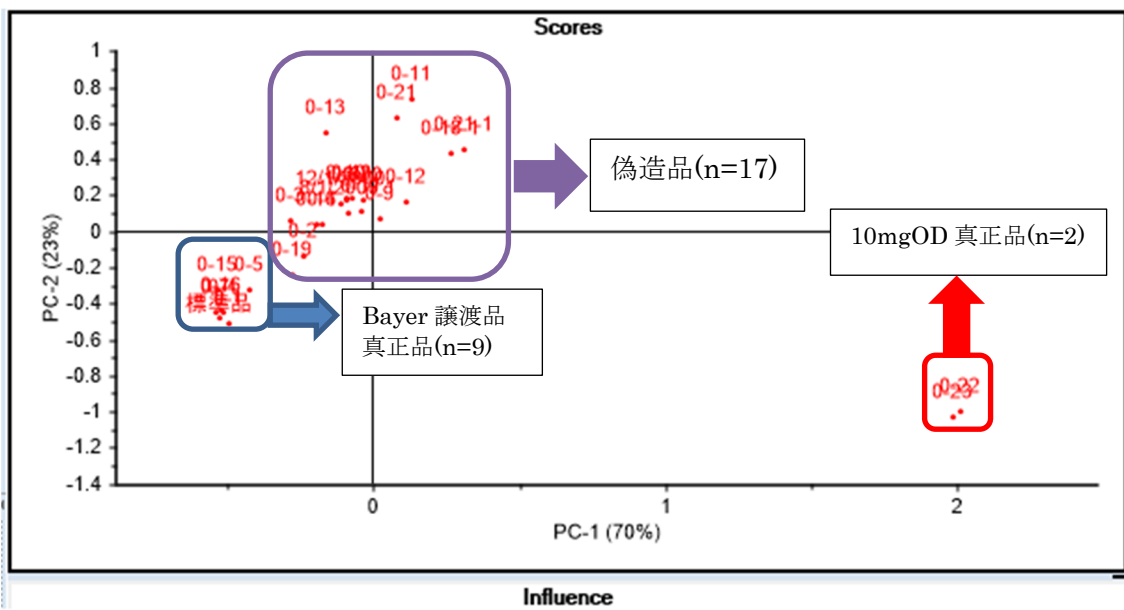


Figure 16. NIR スペクトルの主成分分析結果