

I . 総括研究報告

国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究

研究代表者 木村和子 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科)

研究要旨

【目的】

世界が総力を挙げて COVID-19 のワクチンや治療薬の開発・普及に勤しんでいる裏で、偽造品が横行した。日本にも様々な偽造医薬品が個人輸入を通じて侵入している。平成 29 年には「ハーボニー配合錠」の偽造品が薬局から患者に渡り、日本が決して偽造薬を免れないことを改めて認識した。国際的な偽造薬対策、偽造薬健康被害、個人輸入医薬品の保健衛生実態を把握するとともに、偽造薬蔓延の監視力を高める技術開発を行う。以て、国民に偽造薬の危険性を啓発・周知し、対策強化に資する調査研究を行う。

【方法】

- (1) 医師による未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査 (R2) : ウェブによる文献と情報の収集・整理
- (2) 国際的な偽造医薬品対策の進展 (R2-4) : ウェブによる文献と情報の収集・整理
- (3) 模造医薬品による健康被害に関する調査 (R2-4) : PubMed に検索式を適用して 2020 年 3 月から 2023 年 3 月に掲載された英語論文から、模造薬による健康被害の論文を抽出。
- (4) 個人輸入デキサメタゾンの真正性と品質に関する調査 (R2-3) : 個人輸入代行サイトで発注可能サイト数が最多のデキサメタゾン錠を試買し、真正性と品質を調査、分析した。
- (5) 個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査 (R4) : デキサメタゾン錠に次いで発注可能サイト数が多かったイベルメクチン錠を試買、調査、分析した。
- (6) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分の同定および定量 (R2-4) : LC/MS/MS 分析により含有成分を探索し、同定し、定量した。
- (7) アナボリックステロイドの試買・調査・分析-正規製剤の入手とラマン散乱分光分析 (R4) : 42 か国の公私機関にメタンジエノン (MET) 製剤の承認状況を調査し、入手した正規製剤と個人輸入サンプルを浜松ホトニクス製の超小型ラマン分光器 C13560 で分析した。
- (8) LC/MS 法を用いたメタンジエノン定量法の構築と個人輸入製品の分析 (R3-4) : 個人輸入サンプル、ポジティブコントロール並びに MET 標準製剤について、LC/MS 法により MET を定量、また、MET 以外のアナボリックステロイド (AAS) の分析を行い類縁物質混入の有無を確認した。
- (9) 外観観察による偽造医薬品検出 (R2) : ED 治療薬の個人輸入代行サイトと送付薬の

梱包、包装を観察し、項目ごとにクロス集計と検定を行った ($p < 0.05$)。

【結果及び考察】

(1) 医師による未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査：EU と 14 カ国の中で日本、豪および NZ は一定条件を満たした医師による未承認医薬品の個人輸入を認めていた。全ての国で早期アクセスや思いやり使用など拡大使用プログラムで患者への使用を認めていた。

(2) 国際的な偽造医薬品対策の進展：米国、欧州連合、国際刑事警察機構、世界保健機関、欧州委員会、国連薬物・犯罪事務所、欧州不正防止局等の規制と取組、取締を紹介した。

(3) 模造医薬品による健康被害に関する調査：英語論文 1,132 件から、模造医薬品による健康被害論文を 3 件検出した。模造フルアルプラゾラム、模造オキシコドン、模造ベンゾジアゼピン含有製剤による健康被害があった。

(4) 個人輸入デキサメタゾンの真正性と品質に関する調査：デキサメタゾンの個人輸入代行サイト (18 サイト) から、0.5 mg錠 23 サンプルを入手。該当製品が COVID -19 治療薬と記載されたサイトが 3 サイト、他 2 サイトは口コミ、カスタマーレビューで触れていた。処方箋要求は皆無。4 サンプル (17.4%) が含量試験不適合、極端に外れたり、ばらつきのあるサンプルはなかった。溶出試験は、全て適合。個人輸入デキサメタゾン 0.5mg 錠の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、高価だった。

(5) 個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査：イベルメクチン 3mg 錠を個人輸入代行 9 サイトから、13 サンプル入手。6 サイトは該当製品を COVID -19 治療薬と記載し、5 サイトでは口コミ、カスタマーレビューで触れていた。処方箋要求は皆無。8 サンプルが真正品と確認された。他の 3 サンプル (23.1%) から含量、含量均一性または溶出性不適合が認められた。蘭仏製は薬価に比べて高額、インド製は安価だった。

(6) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分の同定および定量：LC/MS/MS 分析により Zenigal に含まれる未知成分は 2-amino-5-methyl benzoic acid 及び Cetilistat Impurity B と同定した。選択反応モニタリング法による LC/MS の定量系を構築し、1 カプセル中の 2-amino-5-methyl benzoic acid は平均 1.3 mg (0.9 %)、Cetilistat Impurity B は、平均 18.8 mg (13%)。

(7) アナボリックステロイドの試買・調査・分析-正規製剤の入手とラマン散乱分光分析-：AAS がネット上を自由に流通していたが、表示、包装に問題があり偽造が疑われるものもあった。世界で唯一承認されていた DANABOL10mg 錠を入手し標準製剤とした。ラマン散乱分析ではコーティングされていない MET 製剤の定性分析が可能であった。主成分分析により異なる製品の分離を確認した。承認されていない製剤を自己判断で輸入し服用することは控えるべきである。

(8) LC/MS 法を用いたメタンジェノン定量法の構築と個人輸入製品の分析：移動相の組成が異なる溶媒を用いた 2 種の分析条件を比較した結果、水-アセトニトリル系の移動相にイソプロパノールを添加することで MET のキャリーオーバーが解消され、原点を通る良好な直線性の検量線が得られた。ポジティブコントロールサンプル中の MET 標準品の回収

率は、100.7%と算出され、標準製剤である DANABOL に含まれる MET 含量は、101.6%であった。15 検体すべてに、MET が表示含量の 80.6~95.7%の範囲で含まれていた。一方で、MET 以外の AAS を類縁物質として含有する製品はなかった。

(9) 外観観察による偽造医薬品検出：サイト記載情報 27 項目中 11 項目、梱包、一次包装、二次包装の 9 項目中 3 項目で偽造品出現率に有意差が認められた。

【結論】

COVID-19 関連製品をはじめ多くの偽造医療製品が押収され、各機関から偽造薬警告が発せられ国際的な対策強化が続いていた。COVID-19 治療薬と詠った個人輸入代行サイトで購入したデキサメタゾン及びイベルメクチン製剤は、保健衛生上の問題を有していた。ラマン散乱分光分析の定性分析の有用性並びに LC/MS が偽造薬や未知製剤に含有される成分の同定、定量に有用であることを証明した。医薬品や生理作用の強い物質を自己判断により個人輸入し服用することは危険であり、差し控えるべきである。

分担研究者

前川 京子（同志社女子大学薬学部・教授）

秋本 義雄（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・特任准教授）

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附属 AI ホスピタル・マクロシグナルダイナミクス
研究開発センター・助教）

高橋 知里（同志社女子大学薬学部・特任助教）

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

Zhu Shu（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・博士研究員）

A. 研究目的

偽造医薬品とは、故意に同一性や組成、起源を欺瞞する表示がなされた医薬品であり、日本では主には海外からの個人輸入品が源泉であり、それらによる健康被害も発生している。しかし、国内で製造された偽造医薬品が流通したこともあり、決して偽造薬禍と無縁であるとは言えない。

疫病の蔓延と偽造薬の出現は深い関係にあり、令和元年末に始まった新型コロナウイルス感染症の世界的大流行により検査キットや、治療薬、さらにはワクチンの偽造品

が世界を席捲し、各国政府や国際機関は警戒と取締を強めてきた。

流通医薬品から低品質薬・偽造薬を駆逐することは持続可能な開発目標 SDGs3.8（--安全で効果的かつ質が高く安価な必須医薬品とワクチンへのアクセスの達成--）の達成に不可欠であり、保健衛生の重要課題である。令和 2-4 年度に従事した当研究班は、グローバルレベルで偽造医薬品犯罪や規制・対策を情報収集するとともに、偽造薬による健康被害の発生を調査した。

個人輸入で医薬品を購入する消費者は 10

年間で倍増した (H30-医薬-一般-001)¹⁾。一方、個人輸入された医薬品には偽造品をはじめ、低品質薬、禁止薬、未承認薬、無評価薬の混入をはじめ、無処方箋販売、誤・無指示、無資格販売、大量販売など重大な保健衛生問題を内包することを明らかにしてきた。引き続き、個人輸入医薬品の保健衛生を監視し、安易な個人輸入に警鐘を鳴らす。さらに、製剤成分の同定法や定量法の開発、改善、応用により偽造薬の検出や製造環境等の推定を強化する。かくて、偽造薬や個人輸入について国民への啓発や偽造薬監視・取締の強化に資する調査研究を行うことを目的とした。

B & C. 研究方法及び結果

令和 2-4 年度に取り上げたのは次の 9 テーマであった。なお、本報告書では模造薬、模造医薬品、偽造薬及び偽造医薬品の用語を区別なく用いている。

- (1) 医師による未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査 (R2)
- (2) 国際的な偽造医薬品対策の進展 (R2-4)
- (3) 模造医薬品による健康被害に関する調査 (R2-4)
- (4) 個人輸入デキサメタゾンの真正性と品質に関する調査 (R2-3)
- (5) 個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査 (R4)
- (6) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の非表示含有成分の定量 (R2-4)
- (7) アナボリックステロイドの試買・調査・分析-正規製剤の入手とラマン散乱分光分析- (R4)

(8) LC/MS 法を用いたメタンジエノン定量法の構築と個人輸入製品の分析 (R3-4)

(9) 外観観察による偽造医薬品検出 (R2)
各分担研究ごとの概要は以下の通りであった。

(1) 医師による未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査 (R2)

分担研究者 秋本義雄

研究協力者 木村和子、坪井宏仁、吉田直子

【目的】

医師による未承認医薬品の個人輸入の規定を調査する。以て、我が国の未承認医薬品の個人輸入の施策の参考に資する。

【方法】

ウェブにより文献と情報を収集し、整理した。

【結果・考察】

我が国以外に、1 統合体 13 カ国 (欧州連合 (European Union, EU)、英国、ドイツ、フランス、イタリア、オランダ、デンマーク、アイルランド、米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、韓国、中国) での医師らによる未承認医薬品の輸入に関する規定は、医薬品への早期アクセスや思いやり使用に用いる未承認医薬品に関する規定であった。

EU では加盟国での未承認医薬品の使用を認めているものの、輸入については各国に規定のよるとしていた。

14 カ国のうち、日本、オーストラリアおよびニュージーランドは条件を満たした医師による未承認医薬品の個人輸入を認めていた。これら 3 カ国以外に国では、医師による未承認医薬品の個人輸入は認めておら

ず、カナダは医師による医薬品の輸入は個人輸入ではなく商業目的の輸入と見なしていた。

しかし、全ての国で早期アクセスや思いやり使用など拡大使用プログラムによる患者への使用を認めており、国情により制度の違いはあるが未承認医薬品を必要とする患者に供給されるシステムが構築されていた。

【結論】

今回調査した EU と 14 カ国の中で、日本、オーストラリアおよびニュージーランドは条件を満たした医師による未承認医薬品の個人輸入を認めていた。

(2) 国際的な偽造医薬品対策の進展

- 偽造医薬品に関わる犯罪とその対策 -

(R2-4)

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

【目的】

米国、欧州連合 (EU)、欧州評議会 (CoE)、インターポール、世界保健機関 (WHO)、国連薬物・犯罪事務所 (UNODC) などの偽造医薬品対策を紹介し、我が国の参考に資する調査を行う。

【方法】

ウェブによる文献と情報の収集・整理

【結果・考察】

1. 米国の取り組み

米国議会及びホワイトハウス

2021 年、偽造医療製品から患者を保護する治療法保護法 (Safeguarding Therapeutics Act) が成立、大統領は医薬品原料の国内生産促進等供給網強化の政策提言を受諾。

2022 年、麻薬死亡の記録的増加に対し、

バイデン-ハリス政権は予防、治療、フェンタニル供給削減を強化した。

米国食品医薬品局 (FDA)

医薬品供給網防衛法 (Drug Supply Chain Security Act, DSCSA 2013) 2023 年の施行と準備に関するバーチャル公開会議を開催した。また、COVID-19 関連医薬品販売の特定用件の緩和、調剤済み処方薬追跡の業界向けガイダンスなど次々と公表した。

偽造 SYMTUZA®、偽造癌治療薬および肝炎治療薬、偽造麻薬の取締を行った。

米国連邦捜査局 (Federal Bureau of Investigation, FBI) と米国麻薬取締局 (DEA)

FBI は、偽造医薬品犯罪摘発の成果を公表した。DEA は、フェンタニル含有偽造薬の押収量急増 (2019 から 2021 に 430%増) とオーバードーズ死 93,000 人 (2020) を受けて、公衆衛生警報を発した。(2021 年 9 月)

2. 国際刑事警察機構 (インターポール)

Operation Pangea XIII から PangeaXV (2020-2022) に至るまでに不正ウェブリンクを計約 12 万閉鎖した。XIII では 440 万錠、XIV では US \$ 23 百万相当、XV では 3 百錠を押収した。COVID-19 関連製品 (サージカルマスク、検査キットなど) から ED 治療薬に至るまであらゆる領域の医薬品を押収した。

3. 世界保健機関 (WHO) の取り組み

2020 年 4 月 1 から 2023 年 3 月 31 日までに、偽造医薬品 17 件 (デイプリバン、DYSPORT、イントラテクト、注射用レムデシビル、COVID-19 ワクチン、ハーボニー) を含む 26 件のアラートを発した。

第 54 回 WHO 医薬品製剤規格検討専門委員会 (ECSPP) (2020) で低品質および偽造医療製品の防止、検出、および対応を目的と

して、貯蔵・流通ガイドンスを公表した。

COVID-19 パンデミックに関する国際保健規則（2005）緊急委員会第7回会合声明において、偽造ワクチンが増大する脅威を防止、発見、対応するため国々の能力強化を支持した。

第11回WHO加盟国メカニズム会合において、当局の対応能力強化など優先すべき8項目の目標を掲げた。

4. 国連薬物・犯罪事務所（UNODC）の取り組み

COVID-19 感染の蔓延により医療製品の需要が急増し、偽造製品の流通が拡大し、犯罪組織がワクチン流通に焦点を移す可能性が高いと予測した。COVID-19 ワクチンは、世界中のさまざまな地域での使用が承認され、その規模と複雑さは汚職のリスクをもたらす可能性があり、汚職防止に関する国連条約の遵守を求めた。

第14回犯罪防止刑事司法に関する国連会議を京都で開催し、偽造医薬品犯罪関連で3公演、1セッションがあった。

5. 欧州評議会（Council of Europe, CoE）

医療品犯罪条約（MEDICRIME 条約）は、2023年3月31日現在、批准国21カ国、署名国19カ国となった。

第2～5回MEDICRIME条約締約国委員会総会（第4回総会で偽造の定義が議題にあがった）、MEDICRIME条約会議、並びに法執行機関高位代表者のオンライン会議を開催した。加盟国に対し、MEDICRIME条約に基づき偽造医療製品に対して強く警戒するよう求めた。

COVID-19 パンデミックにおけるMEDICRIME条約の適用に関するアドバイス、アジアにおけるCOVID-19 関連のネッ

ト上の犯罪地域研究の成果、医療製品の流通網からの漏洩と盗難に関する専門家報告書草案、偽造医療製品ニーズ評価・ギャップ分析報告を公表した。

【結論】

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

（3）模造医薬品による健康被害に関する調査（R2-4）

分担研究者 秋本義雄、坪井宏仁、Zhu Shu、Mohammad Sofiqur Rahman、木村和子、吉田直子

【目的】

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

【方法】

検索式「(counterfeit OR fake OR bogus OR falsified OR spurious) AND (medicine OR drug)」で、2020年3月から2023年3月の間にPubMedに掲載された文献を検索した。検出された全ての論文の内容を確認し、英語で書かれたもののうち、模造医薬品による健康被害に関する論文を抽出した。

【結果】

英語で書かれた論文1132件のうち模造医薬品に関する216件の内容を確認し、模造医薬品による健康被害を3件検出した。米国オレゴン州で模造フルアルプラザラム

により 6 名が救急科に搬送された。また、米国で模造オキシコドンによる重度の横紋筋融解症から血液透析を必要とする劇症腎不全患者 1 名、豪で模造ベンゾジアゼピンによる鎮静状態により 6 名の病院受診が報告された。

【考察・結論】

模造医薬品による健康被害が 3 件学術誌で報告された。実際には学術誌に報告されていない事例が数多く存在すると考えられる。製薬会社の生産管理、流通経路の管理、個人の認識などの更なる対策が必要である。

(4) 個人輸入デキサメタゾンの真正性と品質に関する調査 (R2-3)

分担研究者 Zhu Shu、木村和子、吉田直子
研究協力者 松下 良

【目的】

現在、COVID-19 による感染症は世界中に広がっている。デキサメタゾンは WHO と厚生労働省により、COVID-19 治療薬と認められた。本研究では、デキサメタゾン錠について、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、その真正性や品質を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2020 年 12 月 14 日から 2021 年 2 月 10 日、個人輸入代行サイトを介してデキサメタゾン 0.5mg 錠を購入した。注文サイトについて、記載事項を観察した。入手製品について、外観観察と真正性調査および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析による定性と定量分析を行った。

【結果・考察】

デキサメタゾン錠を広告する個人輸入代行サイト (18 サイト) から、23 サンプルを

入手した。注文した 18 サイトのうち、該当製品が COVID-19 治療薬と記載されたサイトが 3 サイトあったほか、2 サイトでは口コミ、カスタマーレビューで触れていた。サイト観察の結果、製品の用法・用量、安全性等に関する情報提供しているのは 11 サイト (61%) だった。外観観察の結果、ボックス包装の封が開いていたサンプルや錠剤に汚れがあったサンプルなど、外形に問題のあるサンプルが見つかった。処方箋医薬品であるデキサメタゾン錠について、発注時に処方箋の提示を求められたことは皆無であり、また送付されたサンプルには添付文書や説明書が一切なかったため、服用方法や注意事項が購入者に伝えられていない。不適正使用や有害事象の発生などが懸念される。個人輸入デキサメタゾン 0.5mg 錠の 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、高価だった。真正性調査では、製造販売業者から真正性に関する回答が得られなかったため、23 サンプル (100%) が真正性不明であった。含量均一試験の結果は全てのサンプルが適合となったが、含量試験の結果は 4 サンプル (17.4%) が不適合となった。しかし、極端に含量基準を外れたサンプルや、含量にばらつきのあるサンプルはなかった。溶出試験の結果、全てのサンプルが適合となった。インターネットを介した個人輸入では、日本国内の正規医療機関で入手するより費用は掛かるものの、不適正使用による健康被害につながる可能性がある。デキサメタゾン製品の個人輸入は、極力避けるべきと思われる。

【結論】

本研究で入手したデキサメタゾン錠の品質は概ね良好であったが、不適正使用を助

長する可能性が認められた。消費者が安易に個人輸入を行わないよう、情報提供や注意喚起する必要がある。

(5) 個人輸入イベルメクチンの真正性と品質に関する調査 (R4)

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

研究協力者 松下 良

【目的】

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

【方法】

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

【結果・考察】

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

提供しているのは 8 サイト (89%) あった。外観観察の結果、表示のない透明プラスチックケースに入っていたサンプルが存在する、包装に問題のあるサンプルが見つかった。処方箋医薬品であるイベルメクチン錠について、発注時に処方箋の提示を求められたことは皆無だった。また送付された 3 サンプルには添付文書や説明書がなかったので、服用方法や注意事項が購入者に伝えられないことによる不適正使用や有害事象の発生などが懸念される。個人輸入のイベルメクチン 3mg 錠 1 錠あたりの価格は、日本の薬価に比べて、高価だった。真正性調査では、製造販売業者から回答が得られた 8 サンプル (62%) がすべて真正品であった。回答が得られなかった 5 サンプル (38%) は真正性不明であった。含量試験の結果、2 サンプル (15%) が不適合となった。溶出試験の結果、3 サンプルが不適合となった。インターネットを介した個人輸入では、日本国内の正規医療機関で入手するより費用は高かった。国際的に、COVID-19 の予防・治療に使用しないよう勧告されているにも関わらず積極的に販売が行われたことによって、日本人の個人輸入を助長し、不適正使用による健康被害につながる可能性がある。イベルメクチン製剤の個人輸入は、極力避けるべきである。

【結論】

本研究でイベルメクチン錠の品質不良品の国内流入の可能性が認められた。消費者が安易に個人輸入を行わないよう、情報提供や注意喚起する必要がある。

(6) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の非表示含有成分の定量 (R2-4)

分担研究者 高橋知里、前川京子

【目的】

偽造医薬品とは、同一性や起源について故意に偽表示がされた医薬品であり、本邦でもその流通及び健康被害が報告されている。また、偽造品は医薬品だけとは限らず、サプリメントもその対象である。我々は、以前よりインターネットの個人輸入代行サイトを介して購入した抗肥満薬 Zenigal が、有効成分オルリスタットを含有しない偽造医薬品であることを高速液体クロマトグラフ (HPLC) /紫外吸光度計を用いて明らかにした。本研究では、抗肥満薬 Zenigal を対象として、高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) によりその含有成分の同定・定量を行い、偽造医薬品流通の実態を調査することを目的とした。

【方法】

Zenigal の 1 カプセルの内容物にメタノールを加えて攪拌後、上清を分取した。LC/MS/MS 分析により含有成分を探索した。候補化合物として、Cetilistat impurity B、2-amino-5-methyl benzoic acid 標準品を購入し、Zenigal に含有される未知物質と比較を行った。Cetilistat impurity B、2-amino-5-methyl benzoic acid 標準品を MeOH に溶解して標準溶液とした。標準溶液を用いて HPLC 条件の検討を行い、選択反応モニタリング法 (SRM) による LC/MS の定量系を構築した。構築した定量系を用いて、1 カプセルあたりの含有量を算出した。

【結果】

LC/MS/MS 分析により、Zenigal に含まれる主要な未知成分について、2-amino-5-methyl benzoic acid、および Cetilistat Impurity B であると同定した。2-amino-5-methyl

benzoic acid (+)、Cetilistat Impurity B (-)、Cetilistat Impurity B (+) のそれぞれにおいて保持時間を考慮しピーク形状が良好な HPLC 条件を構築した。さらに感度が一番良い SRM トランジションを選択し、検量線を作成したところ、すべての検量線が良好な直線性を示した。1 カプセル中の 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B 含有量を定量したところ、2-amino-5-methyl benzoic acid は平均 1.3 mg (0.9%)、Cetilistat Impurity B は、平均 18.8 mg (13%)であった。

【考察】

今回、インターネットで入手可能な抗肥満薬 Zenigal に含まれる非表示成分の LC/MS/MS を用いた同定、定量を行った。Zenigal に含有される 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B は、微量であり、また、含有量にはばらつきが見られた。混入の経緯は不明であるが、含まれていた 2-amino-5-methyl benzoic acid、Cetilistat Impurity B は非常に微量であったことから、製造ライン中のコンタミネーションである可能性も考えられる。

(7) アナボリックステロイドの試買・調査・分析-正規製剤の入手とラマン散乱分光分析- (R4)

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

【目的】

インターネット上で広告・販売されている Anabolic androgenic steroid (AAS) について、その品質、偽造性、有害性その他の問題を明らかにすることを目的に、メタンジエノン (MET) 製品を対象とした試買調査を

行った。ここでは、MET 正規製剤を入手し、試買したすべての製品を用い、携帯ラマン散乱分析により、低品質や偽造医薬品の検出法の開発および迅速・簡便化を検討した。

【方法】

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

【結果・考察】

製品観察の結果、入手した 15 サンプルすべて（100%）に問題が発見された。その中には、スペルミス、出所非表示、不適切な包装、意図的または不正な使用表示があった。1 サンプルは偽造の疑いがあった。別の 1 サンプルは何も記載されていない透明プラスチックバックに入れられた状態で届いた。標準製剤はモルドバ共和国（欧州）の許可製造業者 SC Balkan Pharmaceuticals SRL から承認を受けた MET 10mg（Danabol 10mg）を入手した。ラマン散乱分析の結果、Line Plot で MET を定性分析可能であることが示された。PCA より、製品識別できると考えられた。

【結論】

インターネットから入手した MET 製品のすべてに、包装や表示が不適切だった。携帯ラマン散乱分析により、MET が定性分析

できる可能性ならびに製造ライン別に分類できる可能性が示された。濫用や偽造・低品質製品による健康被害を避けるためにも、安易な個人輸入は避ける必要がある。

（8）LC/MS 法を用いたメタンジエノン定量法の構築と個人輸入製品の分析（R3-4）

分担研究者 前川京子

研究協力者 堀 愛美, 高橋知里,

Mohammad Sofiqur Rahman

【目的】

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

【方法】

逆相カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーと精密質量が測定可能なフーリエ変換型質量分析計を組み合わせ、MET の測定系を構築した。錠剤 1 個より MET を抽出し、内部標準法により定量した。試買した 15 製品とモルドバで販売されている MET 標準製剤を対象とし、各製品につき錠剤 3～6 個の定量結果を平均して含量を求めた。また、試買した 15 製品につき、類縁物質混入の有無を確認するため、MET 以外の AAS の分析を行った。

【結果】

移動相の組成が異なる溶媒を用いた 2 種

の分析条件を比較した結果、水-アセトニトリル系の移動相にイソプロパノールを添加することで MET のキャリーオーバーが解消され、原点を通る良好な直線性の検量線が得られた。ポジティブコントロールサンプル中の MET 標準品の回収率は、100.7%と算出され、標準製剤である DANABOL に含まれる MET 含量は、101.6%であった。15 検体すべてに、MET が表示含量の 80.6～95.7%の範囲で含まれていた。一方で、MET 以外の AAS を類縁物質として含有する製品はなかった。

【考察】

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

(9) 外観観察による偽造医薬品検出 (R2)

分担研究者 吉田直子、木村和子

研究協力者 眞田智子

【目的】

インターネットを介して個人輸入された医薬品には、偽造品の混在が確認されている。本研究では、個人輸入代行サイトや医薬品の観察により一般人や現場で働く人が特別な設備や技術がなくても偽造品を検出できる簡便な方法を検討した。

【方法】

2011 年 5 月から 2015 年 7 月にかけてインターネットを介して個人輸入したシアリス錠、レビトラ錠、バイアグラ錠、およびジフルカン錠について、サイト観察として個人輸入代行サイトの記載内容を観察した。また、梱包上の郵便ラベルおよび一次包装、二次包装上の記載内容や包装形態を観察し

た。項目ごとにクロス集計を行い、有意水準を 5%として Pearson のカイ二乗検定または Fisher の正確確率検定を行った。

【結果】

サイト記載情報から偽造品出現率を調査したところ、27 項目中 11 項目で有意差が認められた ($p < 0.05$)。また真正品を販売するサイトでも記載事項が不十分なサイトがあることが明らかとなった。梱包および製品観察から偽造品出現率を調査したところ、9 項目中 3 項目で有意差が認められた ($p < 0.05$)。

【考察】

個人輸入に関する記載や特定商取引法の記載がないサイトの偽造品出現率は有意に高く、当該サイトからの購入の回避が偽造品の入手防止に繋がると考えられた。税関申告表記として、明らかに医薬品とは異なるカテゴリーを記載している製品は、偽造品として税関での差し止めを回避する目的の可能性がある。また、中国および日本から発送された製品は全て偽造品であり、税関申告表記や発送国は荷物を開封せずに偽造を疑う際に重要な項目となる可能性が示唆された。また、包装形態がバラまたはヒートであった製品は全て偽造品であったことから、最初のステップとして包装形態の確認が有用であると考えられた。

【結論】

外観観察では全ての偽造品を見つけることは困難であるが、偽造品疑いを検出できる可能性が示唆された。

D. 考 察

(1) 医師による未承認医薬品の個人輸入規制に関する調査

医師による未承認医薬品の輸入を認めていたのは日本以外では豪および NZ だったが、運用や実態を掘り下げる必要がある。

(2) 国際的な偽造医薬品対策の進展

2019 年末に始まった COVID-19 禍の中で偽造薬対策・取締機関の活動は活発だった。2021 年のインターポールの Pangea 作戦では不正リンク閉鎖は驚異的な数

(113,020 リンク) に達した。米国 DEA は、フェンタニル含有偽造薬や死亡者の急増 (2019 から 2021 にかけて 430% 増) に公安警報を発した。COVID-19 パンデミックに関する WHO 国際保健規則緊急委員会はワクチンの平等アクセスとともに低品質・偽造ワクチン対策強化を求めた。

UNODC による第 14 回犯罪防止刑事司法に関する京都会議においても、偽造医薬品の製造、流通に関し 3 議題で取り上げた。このように、世界では、偽造薬の氾濫に対してあちこちから警告が発せられていることを認識すべきである。

我が国では偽造医薬品への危機感は薄いですが、個人輸入により ED 薬やダイエット食などに交じって偽造薬が恒常的に侵入している。コロナ関連薬を仲介する輸入代行サイトも増加しており²⁾、油断できない状況である。

CoE はコロナ禍の中で医療製品犯罪条約の啓発・普及に積極的に勤め、着実に締約国を増やしてきた。CoE のオブザーバー国であり条約作成にも参加していた日本にも署名・批准を勧誘する圧力は高まると考えられる。わが国の法制との差異や然るべき対応について、常々検討しておくことが必要であろう。

日本の偽造薬問題は、個人輸入や一部の反社会的組織周辺に限られ、一般の関心は高くないが、世界の偽造薬犯罪は一般社会に広く深く浸透しており、駆除は困難を極めている。我が国で拡大させないよう、先手を打って用心する必要がある。

(3) 模造医薬品による健康被害に関する調査

PubMed に掲載される学術誌に 2020-2022 年度 3 年間に掲載された模造医薬品による健康被害は模造ベンゾジアゼピン系向精神薬と模造麻薬による三事件だけだった。しかし、PubMed 掲載誌に掲載される論文は因果関係や臨床症状の検証が十分なされ、学術論文として体裁が整っているものだけである。PubMed 掲載件数が少数だから問題は小さいと安心すべきではなく、むしろ、PubMed 誌に掲載される健康被害論文が少数でもあることは、その裏に何倍もの偽造薬による健康被害が発生していると捉えるべきであろう。甚だしい例では、フェンタニル含有偽造薬の押収量が急増しオーバードーズ死亡者が多数 (93,000 人、2020) となったことにより、米国 DEA は 2021 年 9 月に公安警報を発した³⁾。

毒性が強いが安価なジエチレングリコールやエチレングリコールが無毒だが高価なグリセロールやプロピレングリコールとすり替わった咳止めシロップ等で子供を中心にこれまで 900 人以上が死亡した。これらが故意に製造されたもの (偽造薬) か技術的ミス (低品質薬) によるのかは、ケースバイケースで判断が分かれ、どこで汚染された (あるいはすり替わった) か不明のものもある。2022 年もガンビアとインドネシアで

ジェチレングリコール混入医薬品でそれぞれ 70 名、199 名の死亡が報じられたが⁴⁾、原因薬は低品質医薬品(技術的ミス)とされており、「模造薬の健康被害報告」のカウン
トには含めなかった。しかし、模造薬であ
れ、低品質薬であれ、このような悲劇は二度
とあってはならず、製造業者、製造販売業者
が GMP を徹底し、原材料や出荷品の品質試
験を確実に行わなければならない。様々な
偽造薬が世界のあちこちで悲劇を起して
いることを日本の我々も忘れてはならない。

(4.5) 個人輸入したデキサメタゾンおよびイベルメクチンの真正性と品質に関する調査

個人輸入サイトで販売される COVID-19 治療薬と宣伝されていた医薬品のうち最も販売製品が多いデキサメタゾン製剤と 2 番目に多かったイベルメクチン製剤の真正性と品質について調査した。真正性の確認は、真正品との比較や添加物や製剤の特徴を確認する必要があり、製造業者の協力が必要あり、必ずしも確認できるとは限らない。特にジェネリックの確認率は低い。一方、品質は分析試験により、識別することができる。3 サイトから入手したインド製の安価なイベルメクチン製剤は含量や溶出性が甚だしく悪かった。しかし、このような品質を医療者や消費者が判別することは不可能である。その結果は期待した治療成績が得られないなど後になって現れるのだ。

デキサメタゾンもイベルメクチンも処方箋薬だが、処方箋を要求した代行サイトは皆無だった。また、服用等に対する説明もなく、添付文書が同封されていないものもあった。個人輸入代行業者も発送業者も医薬

品を消費者に販売する資格を有しておらず、使用者は適正に使用できる状況にはおかれていないことを認識すべきである。副作用が発生しても国内の副作用被害救済制度の対象とならない。

個人輸入は安価であることを期待して購入に走るがデキサメタゾン、イベルメクチンの調査では国内で正規品を保険制度に則って購入した方が安い。また個人輸入した薬価より安いイベルメクチンは品質不良であったが、過去には偽造品が検出されたこともあった⁵⁾。

研究に並行して、イベルメクチンのコロナ感染症治療薬としての有効性に疑問符がついた時期でもあった⁶⁾。国際的に否定されたにも関わらず、今だに COVID-19 の治療効果を期待する購入者の声があり、いったん広まった期待感には消えないことが分かる。超情報化社会において健康に関わる情報の取扱いについては、改めて検討することが望まれる。

コロナ感染症治療薬の個人輸入サイトは高止まりしており、適切な管理や重大な副作用を有する薬物であることを周知し、消費者の無謀な個人輸入を抑制することが喫緊である。また、医薬品を扱う個人輸入代行業者には輸入品であっても消費者の適正な服薬を担保する措置が求められる。」

(6) インターネットで購入した痩身薬 Zenigal の含有成分の定量

H21 年度に試買した Zenigal は、有効成分 Orlistat を含有しないことが判明していたが、非表示成分が複数検出されていた⁷⁾。LC/MS により未知成分は微量の Sibtramine⁸⁾ 並びに Cetelistat 合成原料の 2-

amino-5-methyl benzoic acid 及び Cetelistat の合成中間体である Cetilistat Impurity B と同定され含有量も明らかにすることができた。Sibtramine 及び Cetelistat は Orlistat とともに抗肥満治療薬であり、本品が製造された環境が推察され、詐造されたことを想像させた。

このように、LC/MS 法は被疑医薬品に含有される未知成分を同定・定量し、製造環境を推定することを可能にすることから、監視・捜査の強力なツールとなり、健康被害発生時にはその対処法の同定にもつながるものである。LC/MS が偽造薬捜査において有用な手法であることが実証された。

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

R 元にインターネットを介して試買したメタンジエノン製剤の真正性や品質を調査するに当たり、真正品や正規品が対照群として必要であった。ネット上で沢山の製品が宣伝・販売されていたが、真正品や承認された製品は見当たらなかった。入手したサンプルの表示からも製造者を辿ることは困難を極め、関係政府はどこも承認の存在を否定した。医薬品や麻薬、環境汚染物質など法律で規制されているものは厳格に規制・管理され、標準品も入手可能だが、たとえ強い生体影響があっても、規制されていない物質は、自由に世界を流通することができることが明らかになった。

メタンジエノンを含む蛋白同化男性ステロイド薬 (AAS) は世界アンチ・ドーピング規程により常に使用が禁止される薬物であり、ドーピングを監視する専門機関が存在

する⁹⁾。しかし、その所掌を外れる流通については野放しであり、真正品や正規品が存在するのかも明らかではなかった。平成 18 年 6 月に導入された指定薬物制度はこのような問題への一つの回答であったが、そこに入らない化学物質がまだ数多く存在することを忘れてはならない。人の関心を惹く無規制の物質は、濫用され健康被害を引き起こす可能性がある。研究班は世界中探した結果、医薬品として承認されたメタンジエノン製剤を、モルドバ共和国から入手することができ、分析の標準製剤として使用した。今回の試買経験から、生体影響の強い品質不明の物質が何の規制も受けずに数多く流通している可能性が懸念された。

ハンディラマン分光計で得られた結果¹⁰⁾同様に、超小型ラマン分光計によっても現場鑑定法として有用性が確認できた。

(8) LC/MS 法を用いたメタンジエノン定量法の構築と個人輸入製品の分析

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

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

(9) 外観観察による偽造医薬品検出

ED 治療薬についてサイト情報、梱包および製品包装の外観観察から偽造品疑いを検出できる可能性を示唆したが、ED 治療薬以外の医薬品については不明である。また、こ

のような情報が流れると偽造者が裏をかくてくる可能性も懸念される。現場での実証研究が望まれる。

E. 結論

コロナ禍の中で世界の偽造薬への警戒は一段と高まり、健康被害も発生していた。ネット上では低品質品や無規制品が流通しており、安易な個人輸入は厳に慎むべきである。個人輸入の危険性を周知徹底する必要がある。

ラマン散乱分光分析は定性分析と製品識別に有用であり、LC/MSは偽造薬中の主成分や未知成分の同定・定量に強力な手段であった。

F. 参考文献

- 1) 大柳賀津夫,秋本義雄,坪井宏仁,吉田なおこ,木山美佳. 医薬品(全般)の個人輸入実態調査,厚生労働科学研究費補助金,医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業(H30-医薬-一般-001),平成30年度総括・分担研究報告書,p11-55,2019年3月31日発行,代表者木村和子
- 2) 朱 姝, et al.インターネット上でCOVID-19関連医薬品の流通状況とデキサメタゾン製剤の品質実態調査,日本薬学会第142年会 27P05-am1-07,2022年3月27日(日)
- 3) DEA, Public Safety Alert,
<https://www.dea.gov/alert/sharp-increase-fake-prescription-Pills-containing-fentanyl-and-meth>
- 4) Tungki Pratama Umar1 , Nityanand Jain2 and Henri Azis, Endemic rise in cases of

acute kidney injury in children in Indonesia and Gambia: what is the likely culprit and why? *Kidney International* (2023) 103, 444-447, ;

<https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.004>

- 5) 吉田直子,木村和子,眞田智子,松下良,個人輸入シアリスの真正性に関する研究,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26年度総括・分担研究報告書,p49-79 2015年3月31日発行 代表者木村和子
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/>
- 6) G.reis,et.al Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19 Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19 *N Engl J Med* 2022; 386:1721-1731
DOI: 10.1056/NEJMoa2115869
- 7) 谷本剛,河野伊保,長坂洋子,沼野緑,個人輸入ダイエット薬の品質評価とCounterfeit Drugの検出,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総合研究事業,医薬品等の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究,平成21年度研究報告書 p25-37,2010年3月31日発行,代表者木村和子
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/>
- 8) 前川京子,高橋知里,佐々木瑞紀,インターネットで購入した層新薬 Zenigalの含有成分同定,厚生労働行政推進調査事業費補助金,医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事

業,H29-医薬-指定-006, 平成 30 年度 総括・分担研究報告書, p52-56, 2019 年 3 月 31 日発行,代表者木村和子

<https://mhlw-grants.niph.go.jp/>

9) World Anti-Doping Code 2021, Published by World Anti-Doping Agency, Montreal, Quebec Canada

10) 吉田直子,松下良, 朱飛宇,Zhu Shu, アナボリックステロイドの試買・調査・分析,厚生労働科学研究費補助金, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業,H30-医薬 -一般 -001, 令和元年度総括・分担研究報告書, p171-185, 2020 年 3 月 31 日発行 代表者木村和子

<https://mhlw-grants.niph.go.jp/>

G. 健康危害情報

該当なし

H. 研究発表

研究成果の刊行・発表に関する一覧表参照

I. 知的財産

なし