

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)
令和6年度 分担研究報告書

インターネットを介して個人輸入される医薬品の実態調査 (2) フォシーガ錠の試買調査

分担研究者 吉田 直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
小出 達夫 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

研究協力者 乙川 月音 (金沢大学医薬保健学域薬学類)
朱 殊 (金沢大学医薬保健研究域薬学系 / 一般社団法人医薬品セ
キュリティ研究会)
三谷 柚里 (金沢大学医薬保健学域薬学類)
木村 和子 (金沢大学名誉教授 / 一般社団法人医薬品セキュリティ
研究会)
松下 良 (金沢大学大学院医薬保健研究域薬学系)

研究要旨

【目的】

近年、個人輸入や医療機関などで糖尿病治療薬の痩せ薬としての不適切な適応外使用が散見される。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。令和5年度に、痩せ薬として使用されている糖尿病治療薬の一つであり、海外において偽造品の報告がされているフォシーガ錠 (SGLT2 阻害薬) を対象として、インターネット上の個人輸入代行サイトを介して試買調査を行った。本研究では、入手製品の品質評価を行い、その品質実態を明らかにすることを目的とした。

【方法】

令和5年度にインターネット上の個人輸入代行サイトを介して入手したフォシーガ錠 10 mg について、製造販売業者に対する真正性調査、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を用いた主薬成分含量の測定およびラマン分光分析による日本市販品との異同識別を行った。

【結果・考察】

真正性調査の結果、本研究で入手した個人輸入フォシーガ錠はすべて真正品であることが確認された。主薬成分含量を測定した結果、すべての入手製品の主薬成分含量に顕著な過不足はなかった。日本市販品との異同識別の結果、入手製品から得られたスペクトル形状に日本市販品との差異は観察されず、スペクトル一致率は、携帯型、透過ラマンで 99% 以上であった。これらの結果から、明らかな品質不良は認められず、入手製品の偽造性は低いと考えられた。

【結論】

本研究において、インターネット上の個人輸入代行サイトを介して入手した製品に偽造医薬品ならびに明らかな低品質医薬品の混在は確認されなかった。しかし、海外において

偽造品の報告があるため、販売者に対する監視・指導に加え、消費者にも安易に個人輸入を行わないよう、薬物の不適切な適応外使用の危険性とともに関個人輸入の危険性についてさらに情報提供や注意喚起をする必要がある。

A. 研究目的

A-1. 背景

近年、個人輸入や医療機関などにおいて「医療ダイエット」と称して広告を出し、糖尿病治療薬が痩せ薬として不適切に適応外使用されている¹⁾。

本来、処方箋医薬品である糖尿病治療薬を使用する場合には、医師の処方箋が必要である。しかし実際には、インターネット上で糖尿病治療薬が広告・販売されており、個人輸入により、処方箋なし入手できるルートが存在する。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。我々はインターネット上の個人輸入代行サイトを介して入手できる医薬品について、平成18年以降偽造・低品質医薬品の存在を報告してきた²⁻⁴⁾。海外で偽造や低品質の糖尿病治療薬の流通が確認されており、それらが個人輸入を介して、日本に侵入する可能性は否定できない⁵⁻¹⁰⁾。

A-2. 目的

本研究では、令和5年度に入手した痩せ薬として使用されている糖尿病治療薬の一つであり、メキシコにおいて偽造品の報告がされているフォシーガ錠(SGLT2阻害薬)¹⁰⁾の品質を調査することを目的として、製造販売元に対する真正性調査、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

による主薬成分含量の測定およびラマン分光分析による日本市販品との異同識別を行った。

B. 研究方法

B-1. 試料

インターネット上の個人輸入代行サイトを介して入手できる製品として、2023年7月31日から9月8日までに検索エンジン Google Japan を用い、検索ワード「“フォシーガ” or “ダパグリフロジン” 個人輸入」を用いて日本語サイトを検索して抽出できたサイトのうち、購入可能であった23サイトから30サンプルのフォシーガ錠10mgを入手した。

日本市販品として、フォシーガ[®]錠10mg (アストラゼネカ株式会社, Tokyo, Japan) を用いた。

主薬成分の標準品として、米国薬局方 (Rockville, USA) の Reference Standard Dapagliflozin Propanediol (CAS number 960404-48-2) を用いた。

B-2. 真正性調査

厚生労働省協力のもと、製造販売業者であるアストラゼネカ株式会社へ真正性調査の依頼を行った。

アストラゼネカ株式会社へサンプルのロット番号、購入サイト、購入日、包装状態、外観写真等の情報を送付し、真贋判定を依頼した。

B-3. 主薬成分含量の測定

以下の HPLC 分析条件で主薬成分の定量を行った。

装置：LC-10AD Liquid Chromatograph, DGU-12A Degasser, CBM-20A Prominence Communications Bus Module, SIL-20A XL Autosampler, SPD-M20A Prominence Diode Array Detector, CTO-20AC Prominence Column Oven (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan)

カラム：Shim-pack CLC-ODS (M) 5 μ m (4.6mm $\times$ 15cm) (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan)

測定波長域：254 nm

流速：1.0 mL/min

測定時間：10 min

カラム温度：30 $^{\circ}$ C

注入量：10 μ L

移動相：0.1 %リン酸：アセトニトリル
= 60 : 40 (pH 4.5)

以下の計算式より、製品包装の主薬成分表示含量に対する各錠剤の主薬成分の含量率を算出し、各サンプル 3 錠の測定結果の平均値及び標準偏差を求めた。

$$\text{含量率\%} = A / B \times 100$$

A: 各錠剤のピークエリアから算出した主薬成分含量 (mg)

B: 製品包装の主薬成分表示含量 (mg)

B-4. 日本市販品との異同識別

ラマン分光分析には、小型で持ち運び可能であるが、スペクトル分解能は低いこと現場での簡易的な分析に適した携帯型ラマン、高いスペクトル分解能と空間分解能をもつため微小領域の高精度な分析に適した顕微ラマン、試料全体の情報

を取得可能であるため非破壊的に分析を行うことができる透過ラマンを用いた。

以下の分析条件でラマンスペクトルを取得した。スペクトルを比較する際は、平均スペクトルを用いた。

B-4-1. 携帯型ラマン分光分析

装置：超小型ラマン分光モジュール C13560 (浜松ホトニクス株式会社, Shizuoka, Japan)

レーザー出力：15 mW

励起波長：785 nm

測定波数範囲：400 cm^{-1} ~1850 cm^{-1}

露光時間：1 sec

積算回数：1 回

サイクル：5 回

錠剤表面、錠剤内部を 1 サンプル 1 錠、5 回測定した。1 回の測定から、5 つのスペクトルデータの平均値を得られた。錠剤内部は、スパークテルによりフィルムコーティングを除去し測定した。

主薬成分標準品をユニパック B-4 (生産日本社, Tokyo, Japan) に入れ、5 回測定した。

B-4-2. 顕微ラマン分光分析

装置：LabRAM HR Evolution (HORIBA, Ltd., Kyoto, Japan)

励起波長：785 nm

測定波数範囲：300 cm^{-1} ~1700 cm^{-1}

露光時間：5 sec

積算回数：4 回

スパークテルによりフィルムコーティングを除去し、錠剤内部を 1 サンプル 1 錠、5 点測定した。

主薬成分標準品を 3 点測定した。

B-4-3. 透過ラマン分光分析

装置：MacroRAM, 透過ラマンユニット
(HORIBA, Ltd., Kyoto, Japan)

レーザー出力：1.1 W

励起波長：830 nm

測定波数範囲： $-603\text{ cm}^{-1}\sim 2763\text{ cm}^{-1}$

露光時間：30, 1000 sec

積算回数：3, 1 回

錠剤表面を 1 サンプル 1 錠、1 回測定した。

プローブ分析

装置：MacroRAM (HORIBA, Ltd., Kyoto, Japan), MarqMetrix (Thermo Scientific™, Massachusetts, USA)

レーザー出力：450 mW

励起波長：785 nm

測定波数範囲： $89\text{ cm}^{-1}\sim 3455\text{ cm}^{-1}$

露光時間：10 sec

積算回数：3 回

主薬成分標準品はプローブを用いて 1 回測定した。

B-4-4. スペクトル解析

測定したスペクトルデータから、平均スペクトルを算出し、スペクトルマッチングに適用した。スペクトルマッチングには、スペクトル解析ソフトウェア Panorama Ver.4.0 (S.T. Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いた。前処理として、ベースライン補正を行った。日本市販品の平均スペクトルをライブラリー登録し、各入手製品の平均スペクトルとの一致率を算出した。検索アルゴリズムパラメーターは、最小評価値 50、比較のためのアルゴリズムとしてスカラー積を用いた。

C. 結果

C-1. 真正性調査

ロット番号ごとにアストラゼネカ株式会社が保有している参照サンプルと我々が送付した試買サンプルの外観写真を目視で比較することにより行われた。その結果、送付した情報から判別できる範囲で、全てのサンプルに異常は認められず、真正品である可能性が高いと判断された。

C-2. 主薬成分含量の測定

主薬成分含量を HPLC により測定した結果、含有率は 98.5~101.0%であることが確認された (Table 1)。

C-3. 日本市販品との異同識別

日本市販品と入手製品から得られたラマンスペクトルを比較したところ、目視で明らかな違いは観察されなかった。(Figure 1ab, 2a, 3a)。

日本市販品をコントロールとして、入手製品とのスペクトル一致率を算出した結果、携帯型、透過ラマンで 99%以上、顕微ラマンで 93%以上の一致率を示した (Table 1)。

D. 考察

本研究において、インターネット上の個人輸入代行サイトを介して入手した製品の品質を評価した結果、現在その真正性は不明であるが、規格通りの主薬成分含量および日本市販品に一致するラマンスペクトルが確認されたことから、明らかな品質不良は認められず、真正性調査の結果、入手製品はすべて真正品であった。しかし、たとえ真正品であったとし

でも、インターネット上の個人輸入代行サイトを介した医薬品の取引は、正規外流通の一つであり、正規流通ルートから逸脱した医薬品の品質は、担保されない。そのため、個人輸入医薬品において、安全な品質管理が保証されているというわけではない。

ラマン分光分析において、入手製品のラマンスペクトルは日本市販品と高い一致率を示した。しかし、入手製品、日本市販品ともに主薬成分のピークを観察することはできなかった。

携帯型ラマンから得られたスペクトルの結果より、各サンプルの錠剤表面を測定すると、 510 cm^{-1} と 630 cm^{-1} 付近にピークが観察された (Figure 1a)。フォシーガ錠はフィルムコーティング錠であり、コーティング剤として酸化チタンを含むことから、これらのピークは酸化チタンに起因するものと考えられた^{11,12)}。錠剤表面の測定では、酸化チタンがラマンスペクトルに及ぼす影響が大きく、他の添加剤や主薬成分のピークは観察されない可能性がある。そこで、フィルムコーティングを除去した錠剤内部を測定すると、酸化チタンの特徴的なピークは観察されなくなった。しかし、錠剤内部からも主薬成分のピークは観察されなかった (Figure 1b)。 1100 cm^{-1} および 1120 cm^{-1} 付近のピークは添加剤として最も多く含まれる結晶セルロースに起因するものと考えられた^{11,13)}。フォシーガ錠10mgは、総重量260mgに対し、主薬成分が10mgと含有量が少ないため、主薬成分がラマンスペクトルに及ぼす影響が小さく、こ

の分析装置のスペクトル分解能ではピークが観察できないと考えられた。

顕微ラマンから得られたスペクトルの結果より、主薬成分とは異なる2種類のスペクトルが観察された (Figure 2a)。Figure 2aでは各サンプルの平均スペクトルを示しているが、同錠剤内で測定場所を変更し得られたスペクトルからも2種類のスペクトルが観察された (Figure 2b)。この2つのスペクトルは添加剤の結晶セルロースと無水乳糖に起因するものと考えられた^{13,14)}。携帯型ラマンでは観察されず顕微ラマンで2種類のスペクトルが観察された要因として、顕微ラマンは測定範囲をより限定し、高いスペクトル分解能をもつため、測定範囲内に存在比率が高い成分の影響を強く受け、測定場所により異なるピークが観察されることが考えられた。このため、ラマンスペクトルマッチングにおいても、携帯型ラマン、透過ラマンと比較して一致率が低下したと推察される。

透過ラマンから得られたスペクトルの結果より、主薬成分のピークは観察されなかった (Figure 3a)。そこで露光時間を1000秒で測定し、微弱なピークも検出できるよう試みたが、前述した添加剤のピークは得られたものの、主薬成分のピークを観察することはできなかった。そのため、フォシーガ錠10mgにおいて総重量260mgに対し、主薬成分が10mgの主薬成分含有率約3.8%は検出限界以下であると考えられた。

E. 結論

本研究によって、インターネット上の個人輸入代行サイトを介して入手した製品の品質実態の一部が明らかになった。偽造・低品質医薬品の混在は確認されなかったが、海外において偽造品の報告があるため、販売者に対する監視・指導に加え、消費者にも安易に個人輸入を行わないよう、薬物の不適切な適応外使用の危険性ととも個人輸入の危険性についてさらに情報提供や注意喚起をする必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表なし
2. 学会発表

朱姝, 三谷柚里, 松下良, 木村和子, 吉田直子: インターネットを介した医薬品の個人輸入における保健衛生上の問題に関する研究—フォシーガ錠、デキストロメトルファン錠及びジフェンヒドラミン錠の試買調査—. 日本薬学会第 144 年会, 横浜, 2024 年 3 月 30 日

G. 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会. GLP-1 受容体作動薬および GIP/GLP-1 受容体作動薬の適応外使用に関する日本糖尿病学会の見解. 2023.
<https://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=191> (accessed 10 April 2025)
- 2) Yoshida N, Numano M, Nagasaka Y, Ueda K, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K. Study on health hazards through medicines purchased on the Internet: across-sectional investigation of the quality of anti-obesity medicines containing crude drugs as active ingredients. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:430.
- 3) Zhu S, Yoshida N, Kimura K, Matsushita R, Tsuboi H. Falsified vardenafil tablets available online. *J Pharm Biomed Anal*. 2020;177:112872.
- 4) Sanada T, Yoshida N, Matsushita R, Tsuboi H. Falsified tadalafil tablets distributed in Japan via the internet. *Forensic Sci Int*. 2020;307:110143.
- 5) U.S. Food & Drug administration. FDA warns consumers not to use counterfeit Ozempic (semaglutide) found in U.S. drug supply chain. 2023.
<<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-consumers-not-use-counterfeit-ozempic-semaglutide-found-us-drug-supply-chain>> (accessed 10 April 2025)
- 6) European Medicines Agency. EMA alerts EU patients and healthcare professionals to reports of falsified Ozempic pens. 2023.
<<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-alerts-eu-patients-healthcare-professionals-reports-falsified-ozempic-pens>> (accessed 10 April 2025)
- 7) Mahase E. UK regulator warns public after seizing hundreds of fake Ozempic pens. *BMJ*. 2023;383:p2506.
- 8) Saraswati K, Sichanh C, Newton PN, Caillet C. Quality of medical products for diabetes management: a systematic review. *BMJ Glob Health*.

2019;4(5):e001636.

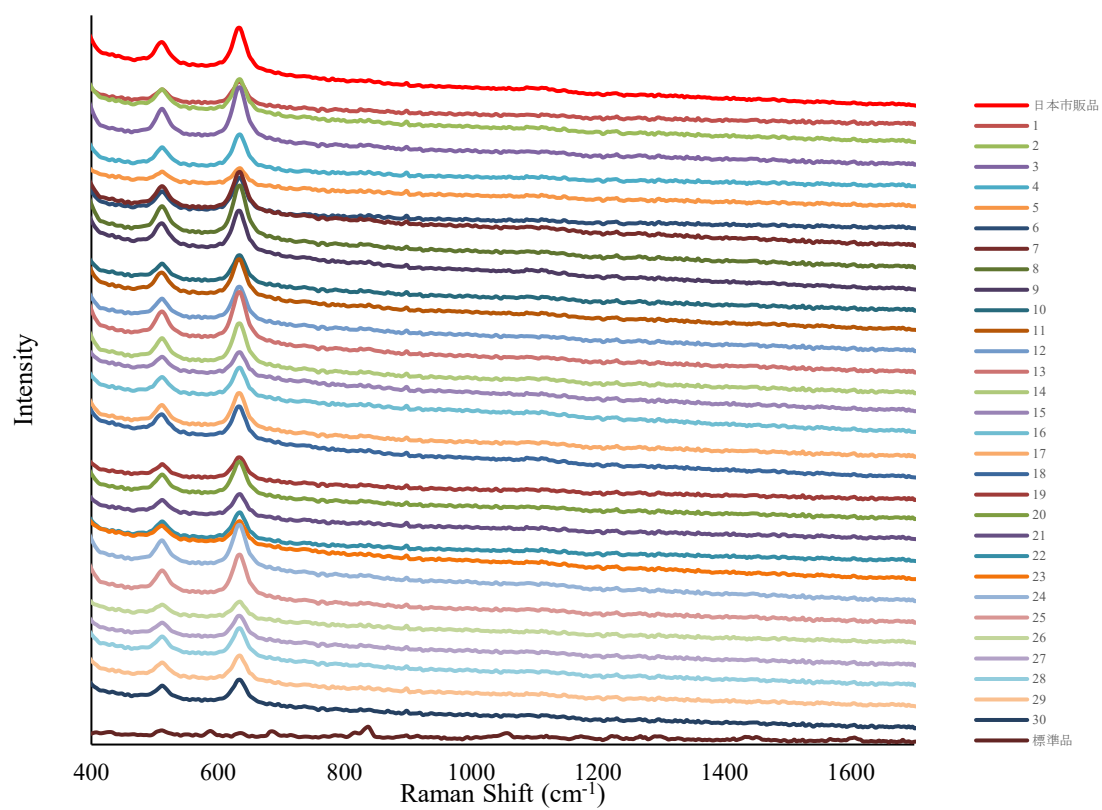
- 9) Zhu S, Yoshida N, Tsuboi H, Matsushita R, Kimura K. Quality and Authenticity of Metformin Tablets Circulating on Japanese Websites. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2021;55:656–66.
- 10) Gobierno de Mexico. Alerta sanitaria. Falsificación y comercialización ilegal del producto Forxiga® (Dapagliflozina) 10mg. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/879497/Alerta_sanitaria_de_Forxiga_08012024.pdf> (accessed 10 April 2025)
- 11) 医薬品インタビューフォーム. 選択的 SGLT2 阻害剤フォシーガ®錠. <<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>> (accessed 10 April 2025)
- 12) Sanada T, Yoshida N, Kimura K, Tsuboi H. Discrimination of falsified erectile dysfunction Medicines by use of an ultra-compact Raman scattering spectrometer. *Pharmacy*. 2021;9(1):3.
- 13) Kondo A, Koide T, Fukami T. Evaluation of the effect of disintegrant distribution on the dissolution behavior of pharmaceutical tablets using Raman chemical imaging. *Chem Pharm Bull*. 2023;71(6):454-58.
- 14) Karlis B, Sara J, and Keith C. Pseudo-3D Subsurface Imaging of Pharmaceutical Solid Dosage Forms Using Microspatially Offset Low-Frequency Raman Spectroscopy *Analytical Chemistry*. 2021;93(25):8986-93

Table 1. 品質評価結果一覧

#	sample code	HPLC 含有率 (%)	一致率 (%)		
			携帯型ラマン (錠剤内部)	顕微ラマン (錠剤内部)	透過ラマン (錠剤表面)
1	1-10-B1-TW-56	99.9±2.7	99.98	99.01	99.92
2	2-10-B1-TW-56	98.8±1.4	99.97	97.43	99.90
3	3-10-B1-TW-56	99.7±0.5	99.98	99.34	99.91
4	4-10-B1-TW-56	100.2±1.4	99.98	99.49	99.94
5	5-10-B1-TW-56	98.8±0.9	99.98	99.14	99.94
6	6-10-B1-TW-56	100.4±1.3	99.98	99.44	99.95
7	7-10-B1-TW-28	99.4±1.0	99.97	97.29	99.92
8	8-10-B1-TW-56	100.3±0.5	99.98	99.01	99.91
9	9-10-S1-TW-20	100.1±1.5	99.98	97.33	99.91
10	10-10-S2-IN-56	99.0±2.6	99.97	98.47	99.88
11	11-10-S3-IN-14-1	99.2±1.1	99.96	97.09	99.87
12	11-10-S3-IN-14-2	98.5±1.1	99.96	98.25	99.74
13	11-10-S3-IN-28	98.7±1.3	99.96	98.24	99.73
14	12-10-B2-HK-28	99.4±1.5	99.97	97.50	99.90
15	12-10-B1-TW-28-1	99.7±0.5	99.96	97.09	99.90
16	12-10-B1-TW-28-2	99.2±2.0	99.98	97.26	99.91
17	12-10-B1-TW-28-3	99.4±2.2	99.98	97.69	99.90
18	12-10-B3-IN-98	98.9±1.2	99.98	95.76	99.75
19	13-10-B1-TW-56	99.2±1.8	99.98	98.32	99.93
20	14-10-B1-TW-56	99.3±0.5	99.98	96.95	99.90
21	15-10-B1-TW-56	99.5±0.7	99.97	98.41	99.89
22	16-10-B1-TW-56	99.0±0.7	99.97	98.12	99.90
23	17-10-S2-IN-56	99.0±0.3	99.96	96.31	99.85
24	18-10-B1-TW-28-1	99.2±1.0	99.97	97.76	99.90
25	18-10-B1-TW-28-2	99.1±0.5	99.98	97.91	99.88
26	19-10-S3-IN-56	98.5±1.0	99.95	93.50	99.75
27	20-10-S2-IN-56	100.0±1.9	99.97	96.43	99.85
28	21-10-B4-TW-56	98.7±1.1	99.97	97.69	99.90
29	22-10-S2-IN-56	98.7±1.6	99.97	98.80	99.85
30	23-10-B1-TW-56	101.0±1.3	99.98	95.99	99.92

Figure 1. 携帯型ラマンから得られたスペクトル

a. 各サンプルの錠剤表面



b. 各サンプルの錠剤内部

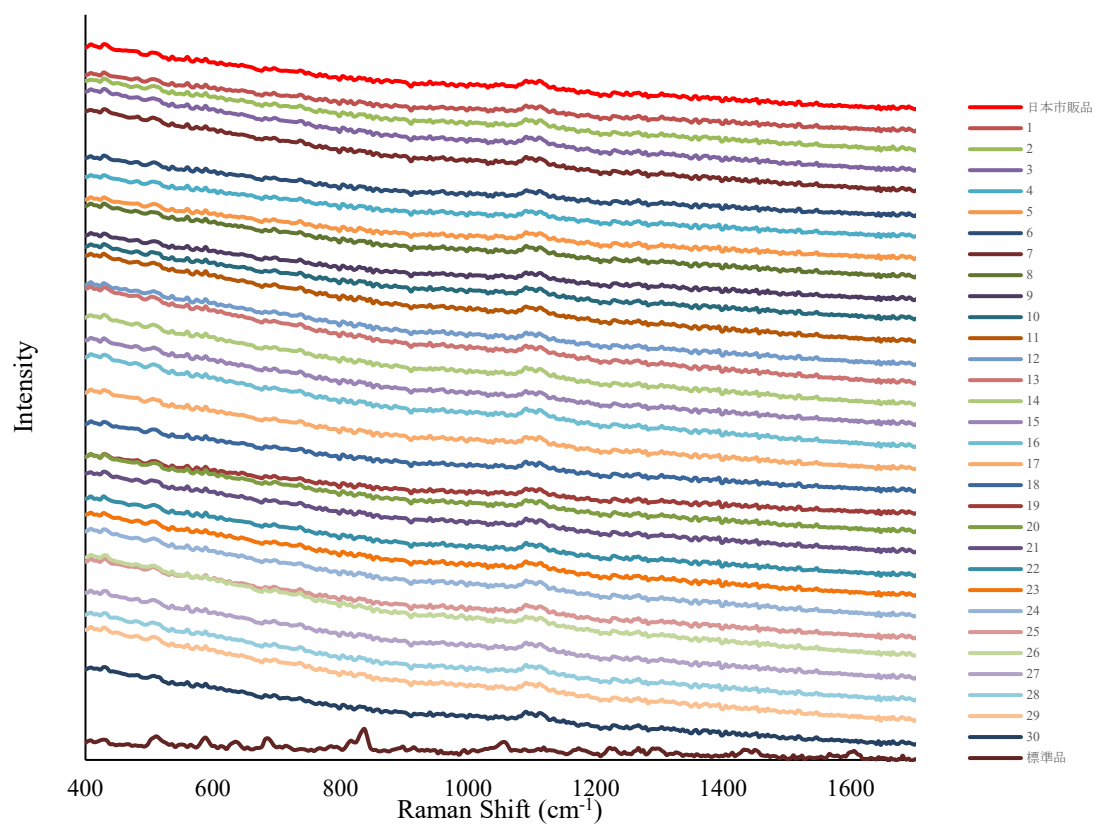
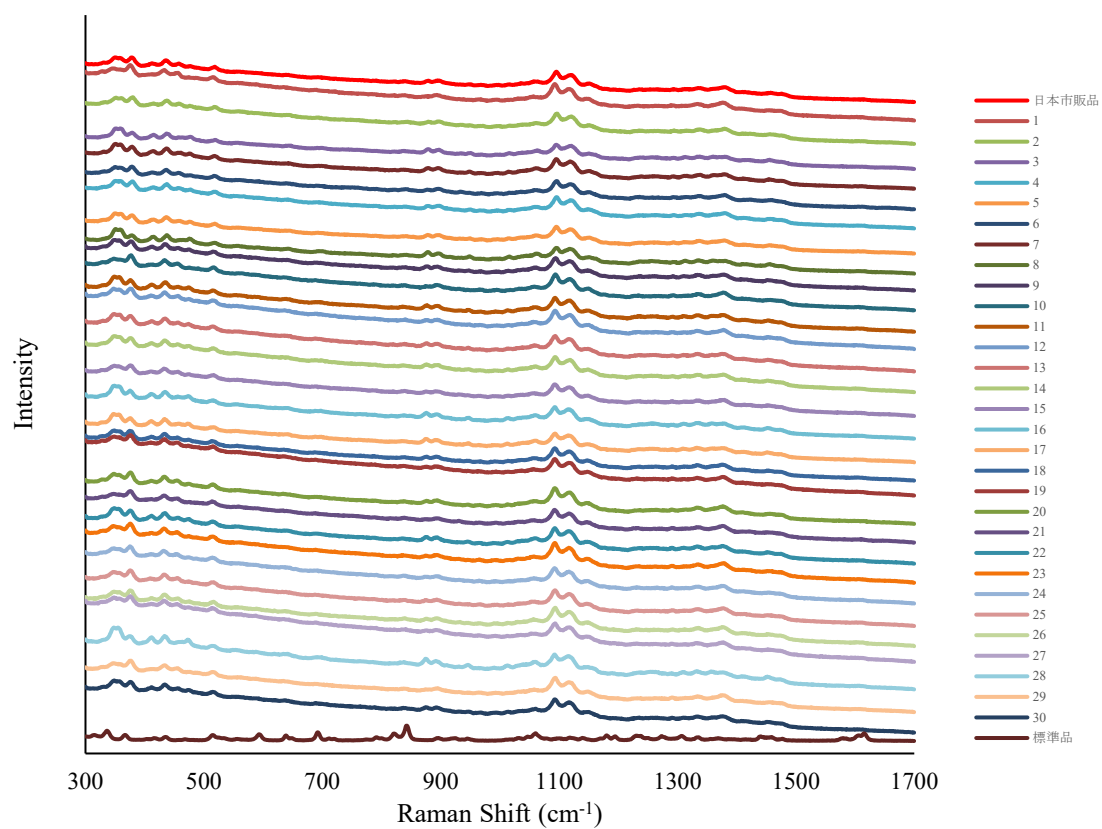


Figure 2. 顕微ラマンから得られたスペクトル

a. 各サンプルの錠剤内部



b. 同じ錠剤内で 5 点測定

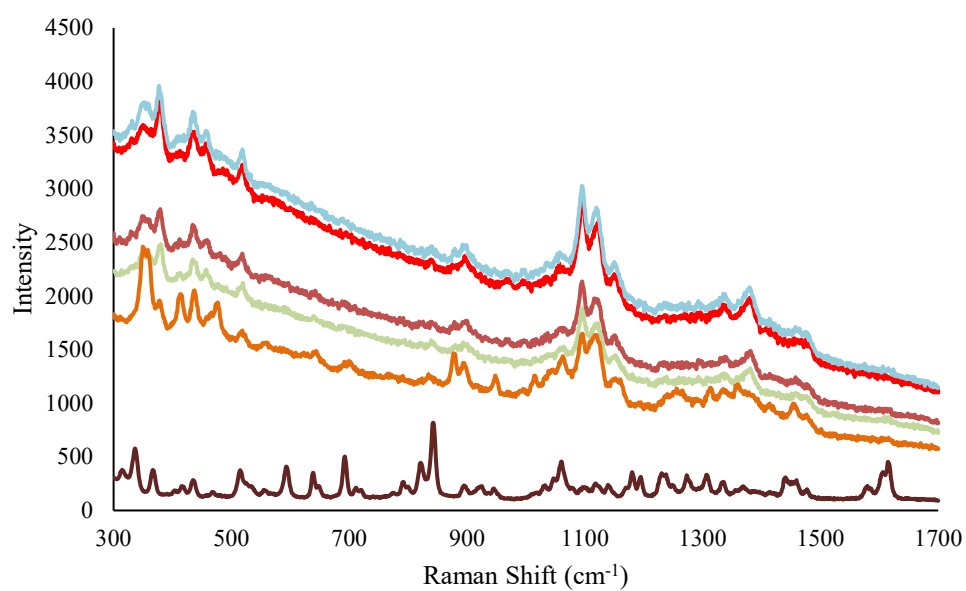
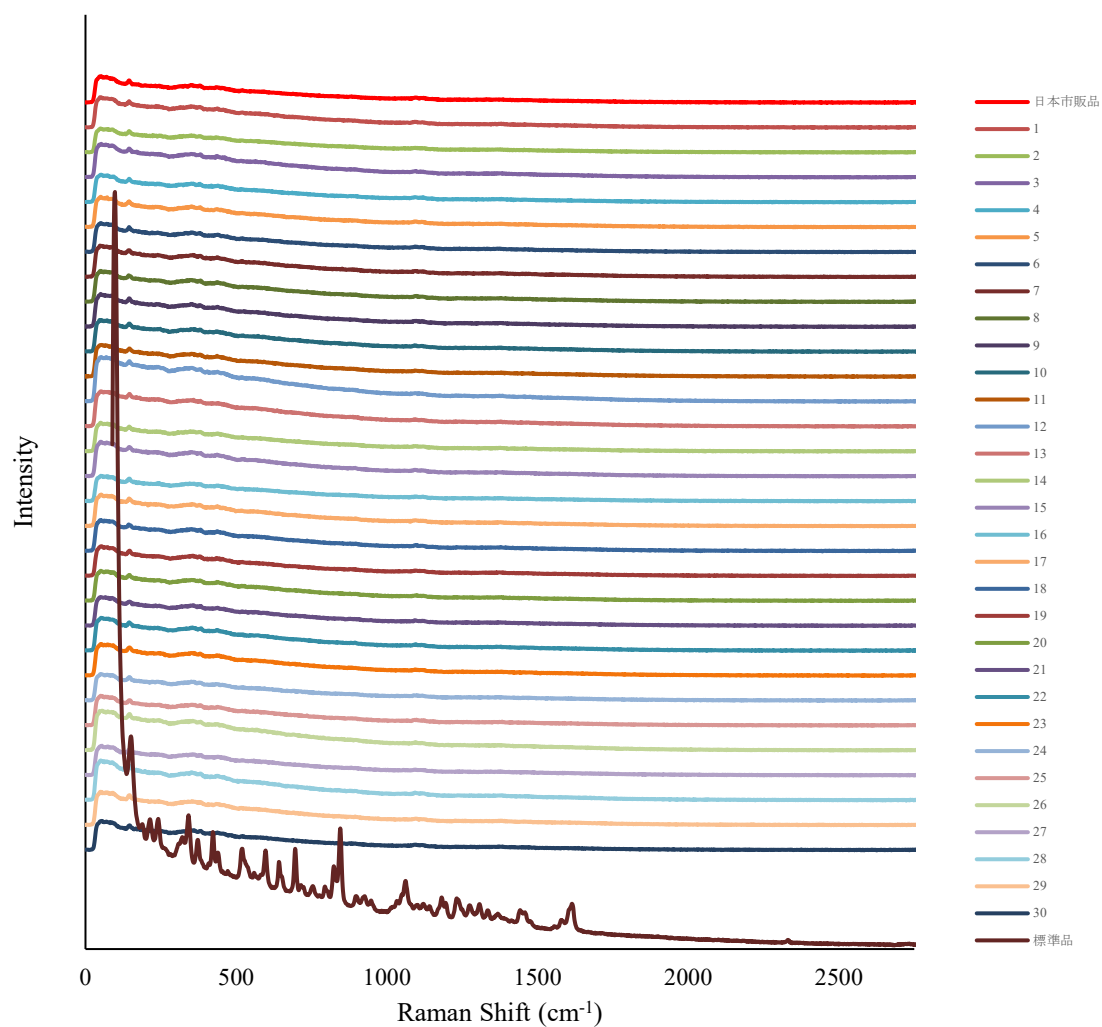


Figure 3. 透過ラマンから得られたスペクトル

a. 各サンプルの錠剤表面



b. 露光時間 1000 秒で日本市販品を測定

