

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22406005

研究課題名（和文）カウンターフィットドラッグのグローバル化とその対策に関する研究

研究課題名（英文）Study on Globalization of Counterfeit Drugs and its Countermeasures

研究代表者

木村 和子（KIMURA KAZUKO）

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：80324094

研究成果の概要（和文）：本研究では、カウンターフィットドラッグ（偽造薬）について、グローバル化の現状を発展途上国（カンボジア）側から検証した。その結果、先進国と発展途上国における偽造ターゲットは同じだが、実際の偽造薬の発生は、具体的製品、地域とも当該国の流通状況を反映していた。また、発展途上国では、品質不良医薬品の蔓延が非常に深刻であり、製造・流通環境の改善が喫緊であることが明示された。

研究成果の概要（英文）：

The status of counterfeit medicines in a developing country (Cambodia) was examined and compared with the global situation. It is concluded that target medicines of counterfeiters are similar in developing countries and the developed world, but medicines most widely used in the local area are more likely to be counterfeited, irrespective of their global importance. Substandard medicines are a huge problem in the pharmaceutical market in developing countries and improvements of quality control at manufacturing sites and distribution channels are urgently necessary.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2011 年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2012 年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
年度			
年度			
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：国際保健薬学

科研費の分科・細目：海外学術調査

キーワード：カウンターフィットドラッグ、偽造薬、グローバル化、発展途上国、先進国、バ

1. 研究開始当初の背景

(1) 偽造薬による死亡事件が絶えず、発生件数は 2005–2010 で倍増し、その額は 750 億ドルに達する (日本の医薬品販売額相当)。

(2) 偽造薬はかつては途上国の問題だったが、今や先進国から多く報じられている。

(3) その種類も以前は途上国は抗生剤等治療薬、先進国は生活改善薬。近年先進国で治療薬偽造品が頻繁に検出される一方、偽造生活改善薬が途上国から輸出。

(4) 偽造薬の定義と検出法は不統一、規格外品を偽造薬とする報告もある。カンボジア政府により偽造薬は 13% ('00) と 21 ('04)。

2005–06 年度科研費基盤 (B) で WHO の定義と検出法に準じた真正性調査法を確立、2006–2008 年カンボジアの偽造薬は 2.8%。

2. 研究の目的

偽造薬のグローバル化を次の点で検証：

(1) 先進国と途上国で蔓延割合や種類差がなくなっているか、先進国の偽造ターゲット Viagra® (sildenafil 製剤) でみる。新旧の抗菌薬と、生活習慣病薬もみる。

(2) 先進国・開発途上国に関わらず、特定薬の偽造品が特定地域で出現する。

(3) 偽造薬の関係因子 (品質、承認、管理、製造国、地域、店舗種、価格) の解析。以て偽造薬のグローバル化、深刻化回避に資す。

3. 研究の方法

(1) サンプリング方法

時期：2010、2011、2012 年毎 6 月。**対象地域：**カンボジア首都 Phnom Penh (PP)、首都隣接州 Kandar (KA)、Kampong Speu (KS)、Takeo (TA)、ベトナム国境 Svay Rieng (SR) およびタイ国境 Battambang (BB)。**対象薬：**

sildenafil (SIL)、clarithromycin (CAM)、co-trimoxazole (ST)、amlodipine (AML)、rabeprazole (RAB, Pariet®) 各製剤 (表 1)

対象店舗：PP の販売店を階層別 (登録薬剤師が経営する薬局、薬剤師補による depoA、退職看護師の depoB) ランダム化抽出。PP 以外は幹線道路沿いの全店舗、違法店舗は発見全店舗及び小売調査から遡及した卸。**収集サンプル：**カンボジア政府許可取得、金沢へ輸送
表 1：対象地域と対象薬

Year	Area	Candidates
2010	PP (首都、交易中心)	SIL CAM ST
	SR (越国境)	
	PP BB (タイ国境)	SIL CAM ST
2012	PP	AML
	KA (PP 隣接州)	RAB (Pariet®)
	KS (PP 隣接州)	
	TA (PP 隣接州)	

PP, Phnom Penh; Svay Rieng, SR; Battambang, BB; Kandar, KA; Kampong Speu, KS; Takeo, TA; SIL, sildenafil; CAM, clarithromycin; amlodipine, AML and RAB, rabeprazole.

(2) 品質試験方法

①観察試験：収集時、カンボジア医薬品登録番号、先発・後発 (GE)、規格、価格を確認。収集後の外観観察：外箱、PTP 包装、添付文書、投与剤について製品名、製造会社名・住所、製造番号、製造年月日、有効期限、デザイン、態様、誤字、破損等。

②真正性調査：(出所起源調査+合法性調査) 出所起源調査は製造業者に入手製品の一部または写真と観察結果を示し、製品の真正性、承認、免許、GMP 認証を質問。合法性調査は製造国政府に製造業者と製品の合法性確認。

③規格試験：CAM、ST、AML 製剤および Pariet®は、サンプルの規格 (米国、英国または日本薬局方) に準拠し含量試験、含量均一

性試験および溶出試験実施。SIL 製剤は、守安らによる定量法を一部改変、HPLC-PDA 法により定量、判定は 5 錠平均含量率が 90.0-110.0%外、または含量率が 75.0%未満、125.0%超の錠剤が 1 錠でもある場合は品質不良。溶出試験は、15 分後 3 錠平均溶出率 75%未満または 50%以下が 1 錠でもある場合は品質不良。

④品質不良原因試験：溶出率の経時変化、錠剤硬度、溶媒の塩濃度、添加剤等の影響、崩壊性、高温多湿条件下の安定性を評価。

⑤規制実態調査

カンボジア政府の医薬品承認、店舗許可。

4. 研究成果

(1) SIL 製剤

Viagra® (先発品) 6 サンプル (豪ファイザー社製) と SIL 製剤 (GE) 10 社 10 製品 68 サンプル (インド製) の計 74 サンプル入手。

Viagra®取扱い店舗は PP の薬局および卸に限られ、SR や BB、また depoA、DepoB にはなかった。訪問 209 店舗中 6 店舗(2.9%)。GE は、加えて SR や BB の depo A、depoB および違法店舗でも取扱われ、計 49 店舗 (23.5%)。

①Viagra®

Viagra®の平均価格 (US\$/tab 12.3±2.7) は、GE の約 20 倍 (US\$/tab 0.51±0.18)。Viagra®取扱店も店頭晒さず店舗奥で厳重保管。

Viagra®は外観・規格の不適合品は存在せず、真正性調査ですべて真正品と確認された。

②sildenafil 製剤 (GE)

Viagra®特許期間は存続中だったが GE がすでに首都・国境地域のあらゆる店舗種で流通していた。取扱は約 1/4 の薬局薬店だった。外観試験の結果、外箱と press through pack (PTP)包装のバッチ No.と使用期限の不一致、PTP 上の穴 (破損)、同一製品間の外観不一致などを、11 サンプル (16.2%) で確認した。規格試験の結果、1 製品 5 サンプルは、SIL

含量が表示の 50%未満。1 製品 4 サンプルの含量は 80 - 90%。正規含量の SIL 錠 2 製品 3 サンプルは、15 分後の溶出率が Pfizer 社製 VIAGRA®の 75%未満。HPLC-PDA 法で、SIL 標準品と異なるピークは検出されなかった。品質不良品は地域を問わず出現した(表 2)。

③偽造医薬品

外観調査の結果、インド製 KAMAGRA100mg (GE) 全 14 サンプルは、PTP 包装と錠剤デザインから 9 サンプル (K_A と称す) と 5 サンプル (K_B) に分類できた。K_A の PTP 包装はホログラムが有、K_B には無。K_A と K_B は、製造会社 (ajanta pharma) のロゴ、KGR 100 の印字、錠剤色が異なった。K_B の SIL 含量は、表示の 50%未満(前出)。この結果から、K_B は偽造医薬品であると考えられた (収集品の 6.8%)。K_B は、すべて PP 内の薬局と depoA で収集された(表 3)。2011 年カンボジア政府は KAMAGRA の登録を取消した。偽造 KAMAGRA は欧州でも報告がある。

表 2 : Influence of region on Quality of SIL

Region (n=54)	Good	Poor	P value*
PP (n=32)	23	9	0.045
BT (n=18)	16	2	
SR (n=4)	3	1	
total	42	12	

* the significance of categorical variables was tested using Fisher's exact test

表 3 : Influence of region on Authenticity of SIL

Region (n=49)	Authentic	Counterfeit
PP (n=38)	33	5
BT (n=5)	5	0
SR (n=6)	6	0
Total	44	5

小括) Viagra®は高価で流通量が少なく偽造品もなかった。安価な GE が大量に流通し、偽造品も首都 PP で存在した。品質不良品は多く、広く流通していた。

(2) CAM 製剤

CAM 錠を計 24 製品、98 サンプル購入 (6 カ国 18 社)。室温管理された小売店舗は 3 店

舗 (4.2%)、有効期限不遵守、一次包装切込みなど小売店舗の管理に問題があった。真正性調査で回答が得られた 30 サンプルは全て真正品であった。含量試験、含量均一性試験及び溶出試験の結果、それぞれ 5 サンプル (5.1%)、2 サンプル (2.0%)、および 19 サンプル (19.4%) が不適合。溶出不適合品のうち、特定の 2 社製が 15/19 サンプル (78.9%)。同一製品の真正品の特定 Lot 製剤が、他 Lot 品と錠剤の厚さ、硬度、含量及び溶出率に有意な差が見られ、製造過程の影響が考えられた。ヒートシールを剥がした CAM 日本製品を高温多湿下で保管すると硬度、CAM 残存量、溶出率が減少し、品質劣化に保管環境の影響も否定できない。錠剤を粉末にすると 100%の溶出し、崩壊段階に問題があった。

小括) カンボジア市場の CAM 錠に偽造薬は発見されなかったが、高い割合で品質不良品が流通していた。原因は製造過程と小売店舗での不適切な品質管理が推察された。

(3) ST 合剤

ST 錠を計 23 製品、154 サンプル (7 개국 18 社) 購入。販売店舗での保管環境は全ての店舗において高温多湿状態 (温度 $31.2 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 、湿度 $67.0 \pm 8.7\%$) だった。真正性調査で回答した 14 社 129 サンプルは真正品であった。含量均一性試験と溶出試験の結果、それぞれ 1 サンプル (0.6%) と 25 サンプル (16%) が不適合となった。溶出試験に適合した ST 錠は溶出時間内で崩壊したのに対し、不適合品は、崩壊が不完全だった。錠剤硬度は、溶出試験不適合サンプルが適合サンプルに比べ有意に高かった。Mg-St 含量は、全てのサンプルが日本の製剤 (Baktar®) に比べ約 4-10 倍であった。高温多湿で錠剤を保管すると、カンボジアサンプルと Baktar®において、共に硬度の上昇と溶出の遅延が認められた。

小括) 溶出性不良の ST 錠が多かった。そ

の原因として、製造会社における製剤設計や、店舗などでの高温多湿の医薬品保存状況の影響が示唆された。

(4) AML 製剤

AML 製剤は、23 製品 79 サンプル (8 개국 22 社)。真正性調査で 7 社 25 サンプルは真正品。品質試験で 78 サンプル中、含量試験、含量均一性試験および溶出試験にそれぞれ 1 サンプル (1.3%)、6 サンプル (7.6%) および 1 サンプル (1.3%) が不適合。含量均一性不良の 5 サンプルは同一製品であり、含量試験には適合、錠剤重量と錠剤重量当たり含量でばらつき大、製造工程の問題が推察された。これらは地方 (KA、KS および TA) で入手、卸 (PP) 入手品の不良は検出されず、卸以降の品質不良発生が推察された。

79 サンプル中 7 サンプル (8.9%) に、登録番号と卸名の記載がなかった。薬局・薬店で、登録番号のない医薬品の販売は禁止であり、管理不十分だった。登録番号と卸名無記載の 6 サンプルは品質試験は適合だが、1 サンプルは含量不足 ($69.4 \pm 4.8\%$)、含量均一性不適合かつ同一製品 3 サンプルに比べ、価格が低かった。不適切な流通過程によって混入した可能性も否定できない。(真正性調査未回答)

(5) Pariet®

RAB 製剤として、Pariet®錠を 11 サンプル (エーザイ(株)製造、日本から輸入) 収集。

外観試験で、外箱および添付文書には、剤形、規格、製造会社名・住所、製造国、ロット番号、製造年月日、有効期限、登録番号などの必要な事項はすべて記載され、錠剤および錠剤の直接の被包に異常はなかった。

入手した Pariet®について、含量試験と含量均一性試験を行った結果、すべて良好であった。カンボジアで流通している RAB 製剤はすべて日本から輸入した製品であり、品質は良好であり、偽造品も認められていない。

(6) 総括

偽造医薬品のグローバル化の実態が明らかになった。先進国で偽造医薬品が非常に多い SIL 製剤には、発展途上国でも偽造品が出現していた。ただし、先発品 Viagra® は非常に高額で流通量が極めて少なく、偽造品は確認されなかった。流通量の多いインド製 GE の偽造薬は出現しており、大都市 PP に集中していた。偽造品創出には、人気商品であることに加え、流通量も考慮されることが明らかになった。GE の品質不良品は首都、国境地帯を問わず出現した。

先進国、途上国共に汎用されている高血圧治療薬 AML 製剤については、偽造性が疑われる後発品が同じく PP で検出された。日本製 Pariet® は流通量が少なく、偽造性、品質に問題は認められていない。流通量がやや少ない感染症治療薬 CAM 製剤と対照品の ST 合剤には偽造医薬品の出現は認められていない。しかし、品質不良、特に溶出性が悪い製品が多く、技術的に未熟な製造業者による供給の現状が明らかとなった。

また、途上国では急性疾患に加えて、先進国同様の生活習慣病の罹患が増加、その医薬品の流通量が増加しているが、偽造性や品質について調査されていない。先進国では、これまで錠剤、カプセル剤が偽造対象と考えられていたが、注射薬にも偽造品が出現し、他の剤形にも注意が必要である。

今後は発展途上国においても IT 技術が普及してきていることから偽造薬の蔓延ツールとなるインターネットに着目する他、生活習慣病治療薬、注射薬などに重点を置き偽造医薬品蔓延実態と対策を明らかにしたい。

結論として、偽造品の発生状況は真正品の流通状況を反映しており、発展途上国と先進国で共通性があるものの実際の流通品には地域性がある。また、発展途上国では品質不

良医薬品の蔓延が非常に深刻で、流通環境の改善が喫緊である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

- ① Khan MH, Hatanaka K, Sovannarith T, Nivanna N, Casas LCC, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K; Inappropriate packaging and storing condition may hamper significantly the quality of amoxicillin-clavulanic acid co-preparation--a cross-sectional survey conducted in Cambodia. *BioMed Central* (accepted manuscript, MS: 8882463957679609), 査読有, 2013.
- ② Khan MH, Tanimoto T, Nakanishi Y, Yoshida N, Tsuboi H, Kimura K; Public health concerns for anti-obesity medicines imported for personal use through the Internet: a cross-sectional survey. *BMJ-open*, 査読有, 2(3); 2012. DOI:10.1136/bmjopen-2012-00854).
- ③ 木村 和子; 偽造医薬品の蔓延と対策. *薬剤学*, 査読無, 72(3); 165-171, 2012.
- ④ Khan MH, Akazawa M, Dararath E, Kiet HB, Sovannarith T, Nivanna N, Yoshida N, Kimura K; Perceptions and practices of pharmaceutical wholesalers surrounding counterfeit medicines in a developing country: a baseline survey. *BMC Health Services Research*, 査読有, 11 (306); 2011. DOI; 10.1186/1472-6963-11-306.
- ⑤ Kimura K, Hatanaka K, Cecilia CCL, Yoshida N, Akazawa M; A survey on counterfeit and substandard medicines in Cambodia; quality control of amoxicillin / clavulanic acid tablet. *Journal of International Health*, 査読有, 26(3); 237, 2011.
- ⑥ Khan MH, Khan MH, Tey S, Nam N, Nagai H, Taga M, Yoshida N, Akazawa M, Tanimoto T, Kimura K; Counterfeit Medicines in Cambodia—Possible Causes. *Pharmaceutical Research*, 査読有, 28(3); 484-489, 2011.
- ⑦ Khan MH, Khan MH, Tey S, Nam N, Akazawa M, Kimura K; Prevalence of counterfeit anthelmintic medicines: a cross-sectional survey in Cambodia. *Tropical Medicine and International Health*, 査読有, 15(5); 639-644, 2010.
- ⑧ Okumura J, Taga M, Tey S, Kataoka Y, Nam N, Kimura K; High failure rate of the dissolution tests for 500-mg amoxicillin capsules sold in Cambodia: is it because of

the product or the test method? Tropical Medicine and International Health, 査読有, 15(11); 1340-1346, 2010.

〔学会発表〕 (計 12 件)

- ① 木村和子, 谷本剛; 偽造医薬品の最前線ー忍び寄る脅威との戦い. 日本薬学会第133年会, パシフィコ横浜, 2013年3月30日.
- ② Ishii M, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Torres W, Khan MH, Kimura K; Evaluation of the quality for Clarithromycin tablets in Cambodia. The 27th Annual Meetings of Japan Association for International Health (第27回日本国際保健医療学会学術大会), 岡山大学 津島キャンパス, 2012年11月3-4日.
- ③ Kotusji Y, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Torres W, Khan MH, Kimura K; Quality Survey of medicines distributed in developing country ~Sulfamethoxazole and Trimethoprim tablet in Cambodia~. The 27th Annual Meetings of Japan Association for International Health (第27回日本国際保健医療学会学術大会), 岡山大学 津島キャンパス, 2012年11月3-4日.
- ④ 清水寛将, 井元優美, 福田恵子, 松井侑子, 松尾純, 村田衣里, 吉田直子, 坪井宏仁, 谷本剛, 木村和子; カンボジアに流通するオメプラゾール腸溶性製剤の品質実態調査. 日本薬学会第132年会, 北海道大学札幌キャンパス, 2012年3月28-31日.
- ⑤ Khan MH, Okumura J, Sovannarith T, Nivanna N, Akazawa M, Kimura K; A survey on the quality of anthelmintic medicines in Cambodia. Third International Conference for Improving Use of Medicines (ICIUM), Kervansaray Lara Convention Center (Antalya, Turkey), November 14-18, 2011.
- ⑥ 湯浅美紅, Veronica Reyes Cruz, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子; 偽造医薬品のグローバル化に関する研究~カンボジアにおけるVIAGRA®を指標として~. 第52回日本熱帯医学会大会 第26回日本国際保健医療学会学術大会 合同大会, 東京大学本郷キャンパス, 2011年11月4-6日
- ⑦ 河野伊保, 長坂葉子, 沼野緑, 高木里美, 久米七恵, 中西容子, 吉田直子, 木村和子, 谷本剛; インターネットを介して個人輸入した医薬品の保健衛生上の危害に関する研究 (その1) オリルスタットを主成分とする抗肥満薬. 日本薬学会第131年会, ツインメッセ静岡, 2011年3月28-31日. (震災による学会中止のため要旨集のみでの発表)
- ⑧ 沼野緑, 長坂葉子, 高木里美, 久米七恵, 河野伊保, 山内雄二, 吉田直子, 木村和子, 谷本剛; インターネットを介して個人輸入した医薬品の保健衛生上の危害に関する研究 (その2) 生薬を主成分とする抗肥満薬. 日本薬学会第131年会, ツインメッセ静岡, 2011年3月28-31日. (要旨集のみ)
- ⑨ 敦賀剛気, 清水寛将, 高橋奈津美, 吉田直子, 赤沢学, 木村和子; 開発途上国で実施できる医薬品品質管理~カンボジアに流通する医薬品を用いた溶出試験の小規模化の検討~. 日本薬学会第131年会, ツインメッセ静岡, 2011年3月28-31日. (要旨集のみ)
- ⑩ 敦賀剛気, 清水寛将, 高橋奈津美, 吉田直子, 赤沢学, 木村和子; 開発途上国で実施できる医薬品品質管理~品質試験の小規模化を目的とした判定基準の検討~. 日本薬学会北陸支部第122回例会, 北陸大学薬学部 (金沢), 2010年11月24日.
- ⑪ Khan MH, Eav D, Kiet HB, Tey S, Nam N, Yoshida N, Akazawa M, Kimura K; Knowledge, attitude and practices of pharmaceutical wholesalers on counterfeit medicines in a developing country. FIP Pharmaceutical Sciences 2010 World Congress in association with the AAPS Annual Meeting and Exposition, Morial Convention Center (New Orleans, USA), November 14, 2010.
- ⑫ 木村和子, 畑仲希良々, Cecilia Lidia Casas Cadena, 吉田直子, 赤沢学; カンボジア王国における医薬品管理の実態調査, ~Amoxicillin/clavulanicacid合剤の品質管理の現状~. 第25回 日本国際保健医療学会学術大会, 日本赤十字九州国際看護大学 (福岡), 2010年9月11日.

6. 研究組織

(1)研究代表者

木村 和子 (KIMUR KAZUKO)
金沢大学・薬学系・教授
研究者番号: 80324094

(2)研究分担者

- ・谷本 剛 (TANIMOTO TSUYOSHI)
同志社女子大学・薬学部・教授
研究者番号: 80142123
- ・坪井 宏仁 (TSUBOI HIROHITO)
金沢大学・薬学系・准教授
研究者番号: 20319338
- ・吉田 直子 (YOSHIDA NAOKO)
金沢大学・薬学系・助教
研究者番号: 20565428