

氏 名	眞田 智子
学 位 の 種 類	博士（薬学）
学 位 記 番 号	医薬保博甲 462 号
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 22 日
学位授与の要件	課程博士（学位規程第 4 条第 1 項）
学位授与の題目	偽造医薬品鑑別法の開発と迅速・簡便化に関する研究

論 文 審 査 委 員	主査 坪井 宏仁
	副査 小川 数馬
	副査 佐々木 陽平
	副査 松下 良
	副査 加藤 将夫

# 学位論文要旨

【Summary】 Falsified medicines have been spread all over the world and the development of detection methods is required. I investigated the quality of tadalafil and fluconazole tablets obtained by personal import, and it showed that there were falsified medicines distributed on the Internet. I examined a rapid and simple detection method for identifying falsified medicines with tadalafil, vardenafil hydrochloride, sildenafil citrate and fluconazole tablets obtained by personal import (genuine and falsified). Some descriptions of brokers' internet sites and of the sent products indicated falsification of the products. Most of the falsified medicines could be identified using an ultra-compact Raman scattering spectrometer and the usefulness of Raman scattering analysis combined with soft independent modeling of class analogy was shown. Compact and low-cost analyzers could be used in various settings, such as low- and middle- income countries and customs. Terahertz spectroscopic analysis using suspension could also discriminate some agents having low solubility. Impurity profile could lead to reveal the distribution of falsified medicines. To prevent the spread of falsified medicines, it is necessary to continue to call attention to people and work on developing and updating the methods for identifying falsified medicines.

【背景・目的】 偽造医薬品（以下、偽造品）は世界中で報告されており、品質不良の偽造品は人々の健康を脅かす。世界保健機関は、標準以下の医療製品を、承認された医薬品であるが品質基準や規格を満たさない製品（substandard）、名称、表示、包装、文書及び組成並びに起源に関して故意に偽った製品（falsified）、流通・販売する市場の規制当局の評価や承認を受けていない製品（unregistered/unlicensed）の3つに分類して定義している。品質不良の医薬品は、人体への健康被害に加え、医療への信頼や製造業者の収益の損失、犯罪組織への資金提供などの経済的損害をもたらす可能性がある。インターネットの普及に伴い個人がオンラインで医薬品を購入する機会が増えており、個人輸入される医薬品は抗生剤や血糖降下薬などの疾患治療薬だけでなく、勃起不全治療薬やダイエット薬などのライフスタイルドラッグまで多岐にわたっている。個人輸入で入手された製品は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づいた品質や安全性の確認がなされていないため、個人輸入には品質不良の医薬品を入手し健康被害を受けるリスクが伴う。個人輸入は、偽造品の日本への主な流入経路となっており、偽造品の蔓延を防ぐための対策が必要とされている。従来、医薬品の分析技術としては、高速液体クロマトグラフィーや薄層クロマトグラフィーなどが主流であったが、これらは破壊的分析であるためサンプルを消費し、技術の習得を必要とする。よって、近年ではサンプルの前処理が不要な非破壊的方法である近赤外分光分析やラマン散乱分光分析などの分光分析が注目されている。様々な仕様や価格の携帯型分光分析装置が開発されており、携帯型分析装置は持ち運びが可能で現場で使用できるため、偽造品疑いとして研究機関に持ち込むサンプルの数を減らすことができる。また、各分析に必要な消耗品の数が少ないより安価な分析装置は、リソースが十分でない施設や中低所得国、税関など様々な環境での応用が期待できる。本研究では、インターネットを介して医薬品を個人輸入し、インターネット上に流通する医薬品の実態調査を行うとともに、偽造医薬品鑑別法の開発および迅速・簡便化を検討した。

【方法】 タダラフィル（シアリス）錠の試買調査およびインターネット上でしばしば女性用バイアグラ

として広告される抗真菌薬であるフルコナゾール製剤の試買調査により、インターネット上に流通する医薬品の真正性と品質を調査した。さらに、インターネットを介した個人輸入で入手した勃起不全治療薬であるバルデナフィル塩酸塩（レビトラ）錠とシルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ）錠を加えた4種を対象に、迅速かつ簡便な偽造品鑑別法の開発を試みた。外観観察として、個人輸入代行サイトや梱包上の郵便ラベル、医薬品の一次、二次包装上の表記内容や包装形態等の製品情報を観察し、一般人や現場で働く人が特別な設備や技術を用いずに、外観観察で得られる情報により偽造品を検出する方法を検討した。偽造品出現率について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（両側検定）を行った。また、現場で使用可能な迅速非破壊分析として、日本で開発された超小型ラマン散乱分光分析装置の偽造鑑別における有用性を評価した。正規流通品（以下、正規品）および個人輸入により入手した製品（真正品および偽造品）のラマンスペクトルについて、目視でのスペクトルの比較およびスペクトルの一致率を確認した。また得られたスペクトルについて主成分分析（PCA）を行い、製品を分類した。加えて、多変量解析として PCA モデルに基づくクラスアナロジーのソフト独立モデリング（SIMCA）および部分最小二乗判別分析（PLS-DA）による判別分析を行った。また、個人輸入で入手した勃起不全治療薬3種について、錠剤を水で崩壊させた懸濁液を用いてテラヘルツ全反射減衰法を行い、テラヘルツ波分光分析の錠剤の偽造鑑別への応用可能性を評価した。また、個人輸入で入手したシルデナフィル製剤の不純物プロファイル分析を行い、発送国、発送元会社または発送者および品質試験結果と不純物プロファイルの関連を調査し、偽造品の複雑な流通経路の解明を試みた。

【結果・考察】シアリス錠の試買調査では、インターネット上の全25サイトからシアリス錠（20 mg）36サンプルといずれの国でも承認されていない世界未承認規格製品（50 mg, 100 mg, 300 mg）9サンプルの計45サンプルを入手した。シアリス錠（20 mg）について、9サンプルは真正品、23サンプルは偽造品であり、4サンプルの真正性は確認できなかった。また世界未承認規格製品9サンプルは偽造品であった。外観観察において、真正品と偽造品で、包装や錠剤のサイズ、重量、色等の外観的特徴に違いが見られた。品質試験において、全ての真正品は品質良好であったが、偽造品はバイアグラの有効成分であるシルデナフィルクエン酸塩を含有しており、また一部の偽造品では有効成分のタダラフィルが含量過剰または不足であった。さらに一部の偽造品では溶解性または崩壊性が著しく低かった。また、全ての未承認規格製品は未知成分を含有していた。偽造品のラマンスペクトルおよび近赤外スペクトルは正規品と異なっており、スペクトルの比較により偽造品を識別可能であった。フルコナゾール製剤の試買調査では、日本語の全12サイトから、ジフルカン錠11製品とジェネリックのフルコナゾール錠1製品を入手した。12サイト中7サイトでは、フルコナゾールが女性の性機能への効果をもつと広告されていたが、フルコナゾールの性機能への効能効果は医薬品として承認されていない。実際に入手した製品には性機能への効果についての記載は見られなかったが、消費者が誤った目的で製品を購入する可能性が示唆された。入手したジフルカン11サンプル中、10サンプルが真正品、1サンプルが偽造品であり、ジェネリックのフルコナゾール1サンプルの真正性は不明であった。偽造品は、錠剤のサイズや色、分光分析で正規品と異なっていた。品質試験では、偽造品がフルコナゾールを含有せず、バイアグラの有効成分であるシルデナフィルクエン酸塩を含有していた。シアリス錠とフルコナゾール製剤の試買調査より、異成分を含有する偽造品がインターネット上に流通することが明らかとなり、消費者に健康被害が生じる危険性が示さ

れた。個人輸入により入手したシアリス、ジフルカン、バイアグラおよびレビトラ全 99 サンプルを対象に、外観観察による偽造品検出法を検討した結果、サイト記載情報 27 項目中 11 項目、梱包上の郵便ラベルと医薬品の包装を含む製品情報 9 項目中 3 項目において、偽造品出現率に有意差が認められた ( $p < 0.05$ , Fisher's Exact test)。また、真正品販売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。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や、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、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。超小型ラマン散乱分光計を用いたラマン散乱分光分析では、シアリス、レビトラ、ジフルカンにおいて全ての偽造品が識別可能であったが、一部の偽造バイアグラのラマンスペクトルは正規品と類似しており、識別は困難であった。また、シアリスとレビトラの PCA スコアプロットでは、正規品と偽造品が異なることに加え偽造品間のばらつきを確認可能であったが、バイアグラの偽造品の PCA スコアプロットは分散しており一部は正規品に近かった。また、フィルムコーティング錠であるシアリス、レビトラ、バイアグラでは、添加剤の影響により有効成分の違いを検出することは困難であったが、裸錠であるジフルカンでは有効成分を検出可能と考えられた。ラマンスペクトルの一致率の比較では、医薬品ごとに一致率の基準の設定が必要であることが示唆されたが、サンプルの真正性が不明であっても正規品があれば一致率を算出できることから一部の偽造品の鑑別に役立つ可能性がある。超小型ラマン散乱分光計は低価格かつコンパクトな携帯型分析装置であり様々な場所での導入が期待できるため、現場での非破壊的な偽造鑑別に有用であると考えられたが、スペクトルの比較や PCA による目視での偽造鑑別の限界が示されたことから、超小型ラマン散乱分光計による偽造品検出のための判別分析法が検討された。正規品の PCA モデルに基づいた SIMCA では、4 製品全てにおいて全ての偽造品を識別可能であった。4 製品の正規品の PLS モデルを使用した PLS-DA では、レビトラとジフルカンでは偽造品を正しく識別可能であったが、一部の偽造シアリスと全てのバイアグラサンプルが正規品クラスに分類され、PLS-DA では全ての偽造品を識別することはできなかった。よって超小型ラマン散乱分光計と SIMCA を組み合わせた検出法が偽造鑑別に有用であると考えられた。リアルタイムで SIMCA を実行できるアプリケーションを導入した超小型ラマン散乱分光計の社会実装により、迅速かつ簡便な偽造品検出が可能になると考えられた。テラヘルツ波分光分析の錠剤への応用可能性を調査した結果、試料として水を溶媒として錠剤の懸濁液を用いた場合、有効成分であるタダラフィルが水に難溶性であるシアリスの偽造品は鑑別可能であったが、レビトラとバイアグラでは偽造品と同様のスペクトルを示す真正品も存在し偽造鑑別は不可能であった。錠剤の懸濁液を用いたテラヘルツ波分光分析では、均一に測定面を覆うための懸濁条件の更なる検討が必要であり全ての偽造品の識別はできなかったが、新たな分析法として一部の偽造鑑別に役立つ可能性が示唆された。不純物プロファイル分析では、シルデナフィル製剤は IP1~IP9 に分類され、真正品のみが正規品と同一のプロファイルを示した。正規品に使用される原薬は偽造バイアグラやジェネリックと共通のものはなく、偽造品やジェネリックの製造販売業者には流入していないと考えられ、不純物プロファイル分析が偽造品の流通経路の解明に役立つ可能性が示唆された。また、含量や溶出率など品質に問題がない偽造品であっても正規品と異なる不純物プロファイルを示すことから、不純物プロファイル分析が偽造鑑別に有用であると考えられた。

【結論】シアリス錠とフルコナゾール製剤の試買調査より、インターネット上には偽造品が流通しており、品質不良の偽造品により消費者に健康被害が生じる危険性が示された。偽造品は、品質試験における有効成分や異成分の定性・定量により検出可能であったが、外観観察や分光分析でも検出可能であった。個人輸入代行サイトや製品の観察により、分析装置を用いずに外観観察から偽造品疑いを検出できる可能性が示唆された。またテラヘルツ波分光分析では、水に難溶性の成分を含有する錠剤への応用可能性が示唆された。外観観察やテラヘルツ波分光分析では全ての偽造品を検出することは困難であったが、超小型ラマン散乱分光計を用いたラマン散乱分光分析ではほとんどの偽造品を識別可能であった。さらにラマン散乱分光分析と SIMCA を併用することで、現場での迅速かつ簡便な偽造品鑑別が可能と考えられた。不純物プロファイル分析では、真正品のみが正規品と同一のプロファイルを示し、偽造品やジェネリックは正規品とは異なるプロファイルを示したことから、偽造鑑別に有用であると考えられた。偽造品の流通経路は複雑であり、本研究において解明には至らなかったが、偽造品の蔓延を防ぐために流通実態の継続的な調査が必要である。偽造品鑑別に有用な分析手法を明らかにできた一方、偽造医薬品対策とさらに巧妙な偽造品の出現はたちごとであり、偽造品の蔓延を防ぐためには、消費者へ偽造品に対する注意喚起を継続するとともに、偽造品鑑別法の発展および最新化に継続的に取り組むことが求められる。

# 審査結果の要旨

眞田智子氏は、収去医薬品の品質評価および偽造品か否かの鑑別を、非破壊で迅速・簡便に判定する方法を開発した。また、HPLC の不純物プロファイルにより主原料の異同識別が可能であることを示し、テラヘルツ減衰全反射率分光法の偽造品判別への応用可能性を示した。具体的には、インターネット経由で試買したタダラフィル(シアリス®)、バルデナフィル(レビトラ®)、シルデナフィル(バイアグラ®)、フルコナゾール(ジフルカン®)を用い、偽造医薬品検出法として、梱包上の記載や製品包装の外観観察、超小型ラマン散乱分光計による偽造鑑別、ラマン散乱分光分析による判別分析法の検討、テラヘルツ波分光分析、不純物プロファイル分析の有用性を検討した。外観観察およびテラヘルツ波分光分析では全ての偽造品を検出することは困難であったが、ラマン散乱分光分析と主成分分析に基づくクラスアナロジーのソフト独立モデリングの併用による判別分析では、4 製品すべてにおいて、偽造品の識別が 100% 可能だった。従って正規品が入手できれば、解析アプリケーションを導入した超小型ラマン散乱分光分析装置により、リアルタイムで迅速簡便な偽造品検出が可能になると期待できる。これは、低価格な携帯型ラマン分光分析装置の社会実装が現場での迅速かつ簡便な偽造品検出につながる。以上より、本審査委員会は、審査員全員一致で、眞田智子氏に対して博士(薬学)の学位を授与することが適切であると判断した。