

# 博 士 論 文

偽造医薬品鑑別法の開発と迅速・簡便化に関する研究

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

薬学専攻

国際保健薬学研究室

学籍番号 1728052002

氏名 眞田 智子

主任指導教員 坪井 宏仁

# 目次

序論.....	1
第 1 章 インターネット上に流通するシアリス錠の品質調査と偽造シアリス錠の検出法の検討	
概要.....	7
1. 背景.....	9
2. 方法.....	10
2-1. サンプルの購入方法.....	10
2-2. 試買対象製品および購入数方法.....	11
2-3. 個人輸入代行サイトの確認事項.....	11
2-4. サンプルコードの定義.....	12
2-5. 製造販売業者への真正性調査.....	13
2-6. 製造国への合法性調査.....	13
2-7. 発送国と発送業者の実態調査.....	13
2-8. 価格 .....	14
2-9. 試薬 .....	14
2-10. 包装と錠剤の外観観察.....	14
2-11. 分光分析.....	15
2-11-1. ラマン散乱分光分析 .....	15
2-11-2. 近赤外分光分析 .....	16
2-12. 品質試験 .....	16
2-12-1. 有効成分の定性定量と薬物プロファイル分析 .....	16
2-12-2. 未知成分の同定 .....	17
2-12-3. 溶出性の確認 .....	17
2-13. 統計分析 .....	18
3. 結果.....	18
3-1. 購入対象サイト.....	18
3-2. 個人輸入代行サイトの記載事項.....	19
3-3. 入手製品の概要.....	20
3-3-1. 振込先 .....	20
3-3-2. 運送業者 .....	20
3-3-3. 入手製品の詳細 .....	21
3-4. 説明書 .....	23



3-5. 製造国 .....	25
3-6. 発送国 .....	25
3-7. 製造販売業者への真正性調査.....	26
3-7-1. 入手サンプルの包装と真正性 .....	26
3-7-2. 購入サイトと真正性 .....	27
3-8. 製造国への合法性調査.....	27
3-9. 発送国と発送業者の実態調査.....	27
3-10. 購入価格 .....	28
3-11. 入手製品の外観観察.....	29
3-11-1. 外観観察事項 .....	29
3-11-2. 錠剤のサイズと重量 .....	29
3-11-3. 錠剤表面の観察 .....	30
3-11-4. 錠剤表面の色差測定 .....	30
3-12. 分光分析 .....	30
3-12-1. ラマン散乱分光分析 .....	30
3-12-2. 近赤外分光分析 .....	31
3-13. 品質試験 .....	32
3-13-1. 有効成分の定性定量 .....	32
3-13-2. 未承認規製品の含有成分の同定 .....	33
3-13-3. 薬物プロファイル分析 .....	33
3-13-4. 溶出性の確認 .....	34
4. 考察.....	34
4-1. サイトの信頼性.....	34
4-2. 製造国および発送国.....	35
4-3. 購入価格 .....	35
4-4. 入手製品の外観観察.....	36
4-5. 分光分析 .....	36
4-6. 品質試験 .....	36
4-7. 本研究の限界と今後の課題.....	37
5. 結論.....	37
Table.....	39
Figure .....	43
第2章 個人輸入フルコナゾール製剤の品質調査と偽造鑑別法の検討	
概要.....	74
1. 背景.....	75

2. 方法.....	76
2-1. 対象医薬品、試薬 .....	76
2-2. サンプルの購入方法.....	76
2-3. 真正性調査 .....	77
2-4. 価格 .....	78
2-5. 外観観察 .....	78
2-6. 品質試験 .....	78
2-6-1. 有効成分の定量と含量均一性試験 .....	78
2-6-2. 溶出性 .....	79
2-6-3. シルデナフィルクエン酸塩の同定 .....	79
2-7. 近赤外分光分析.....	80
2-8. ラマン散乱分光分析.....	80
3. 結果.....	81
3-1. 購入サイトと入手製品.....	81
3-2. 真正性調査 .....	81
3-3. 価格 .....	81
3-4. 外観観察 .....	82
3-5. 品質試験 .....	83
3-6. 近赤外分光分析.....	83
3-7. ラマン散乱分光分析.....	84
4. 考察.....	84
4-1. 個人輸入代行サイトと入手製品.....	84
4-2. 品質試験 .....	85
4-3. 近赤外分光分析とラマン散乱分光分析.....	85
4-4. 本研究の限界 .....	86
5. 結論.....	87
Table.....	88
Figure .....	92

### 第3章 外観観察による偽造医薬品検出

概要.....	99
1. 背景.....	101
2. 方法.....	102
2-1. 対象サイトと製品.....	102
2-2. 観察項目 .....	102
2-3. 解析 .....	103

3. 結果.....	103
3-1. サイト記載項目.....	103
3-2. 梱包上の郵便ラベルと一次、二次包装の観察項目.....	106
4. 考察.....	109
4-1. サイト記載項目.....	109
4-2. 梱包上の郵便ラベルと一次、二次包装の観察項目.....	110
4-3. 本研究の限界.....	112
5. 結論.....	112
Table.....	113

#### 第4章 超小型ラマン散乱分光計による偽造医薬品検出

概要.....	118
1. 背景.....	120
2. 方法.....	122
2-1. 分析対象、試薬.....	122
2-2. ラマン散乱分光分析法.....	124
2-3. panorama soft によるスペクトルマッチング.....	125
2-3-1. 解析ソフト.....	125
2-3-2. ライブラリー作成.....	125
2-3-3. スペクトル一致率の算出.....	125
2-4. 多変量解析.....	126
3. 結果.....	126
3-1. 添加剤と RS のラマンスペクトル.....	126
3-2. シアリスのラマンスペクトル.....	127
3-3. レビトラのラマンスペクトル.....	128
3-4. バイアグラのラマンスペクトル.....	129
3-5. ジフルカンのラマンスペクトル.....	130
3-6. スペクトルマッチング.....	131
4. 考察.....	131
4-1. ラマンスペクトルと PCA.....	131
4-2. 添加剤の影響.....	133
4-3. スペクトルマッチング.....	135
4-4. 本研究の限界、今後の展望.....	135
5. 結論.....	136
Table.....	137
Figure.....	141

## 第5章 ラマン散乱分光分析による偽造医薬品検出のための判別分析法の検討

概要.....	156
1. 背景.....	157
2. 方法.....	158
2-1. 分析対象 .....	158
2-2. ラマン散乱分光分析.....	159
2-3. 多変量解析法 .....	159
2-3-1. ラマンスpekトルの前処理 .....	159
2-3-2. SIMCA .....	160
2-3-3. PLS-DA .....	161
3. 結果.....	162
3-1. ラマンスpekトル.....	162
3-2. SIMCA.....	162
3-3. PLS-DA .....	163
3-3-1. 正規品モデルを用いた PLS-DA .....	163
3-3-2. 製品ごとの PLS-DA .....	164
4. 考察.....	166
4-1. ラマンスpekトル.....	166
4-2. SIMCA .....	167
4-3. PLS-DA .....	167
4-4. 本研究の限界.....	169
4-5. 今後の展望 .....	169
5. 結論.....	170
Table.....	172
Figure .....	174

## 第6章 テラヘルツ分光法による偽造医薬品検出

概要.....	184
1. 背景.....	185
2. 方法.....	185
2-1. 分析対象 .....	186
2-2. 分析装置 .....	186
2-3. 試料の調製 .....	186
2-4. 解析 .....	187
3. 結果.....	187

3-1. シアリス .....	187
3-2. レビトラ .....	188
3-3. バイアグラ .....	189
4. 考察.....	190
5. 結論.....	192
Figure .....	193

## 第7章 不純物プロファイル分析による偽造品の流通経路の解明

概要.....	214
1. 背景.....	216
2. 方法.....	217
2-1. 分析対象 .....	217
2-2. 不純物プロファイル分析.....	218
2-3. 製品の発送国、発送元および品質と不純物プロファイルの関連性調査.....	218
2-4. 解析 .....	219
3. 結果.....	219
3-1. 不純物プロファイル分析.....	219
3-2. 発送国と不純物プロファイル.....	220
3-3. 発送元会社または発送者と不純物プロファイル.....	220
3-4. 有効成分の含量と不純物プロファイル.....	222
3-5. 溶出率と不純物プロファイル.....	222
3-6. 主成分分析 .....	222
4. 考察.....	223
4-1. 不純物プロファイル.....	223
4-2. 発送国と不純物プロファイル.....	224
4-3. 発送元会社または発送者と不純物プロファイル.....	225
4-4. 品質と不純物プロファイル.....	226
4-5. 主成分分析 .....	227
4-6. 本研究の限界と今後の展望.....	227
5. 結論.....	228
Table .....	229
Figure .....	234

総括.....	240
謝辞.....	244
引用文献.....	246

Annex .....	257
-------------	-----

## 序論

偽造医薬品は世界中で蔓延しており、品質不良の偽造医薬品による健康被害が報告されている。偽造医薬品は人体への健康被害だけでなく、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経済的損害にもつながる。医薬品の流通は年々グローバル化しており、偽造医薬品問題は地球規模で取り組まなければならない課題である。

世界保健機関（World Health Organization: WHO）は、偽造された医薬品を、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）と定義しており、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（規格外医薬品、substandard）、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）と区別している（WHO, 2017a）。世界中に存在する正確な偽造医薬品の数を特定することは困難であるが、実態把握のため様々な調査が行われてきた。アメリカの The Center for Medicine in the Public Interest の報告では、世界中の規格外または偽造医薬品の売り上げは、2010 年に 750 億ドルを超えたと推定されている（WHO, 2010）。特に低中所得国（low- and middle-income countries: LMICs）では、10 分の 1 が規格外または偽造医薬品であると報告されている（WHO, 1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified; WHO, 2020a）。また、2013 年に発足した WHO の Global Surveillance and Monitoring System において、2017 年 1 月までに規格外または偽造医薬品が約 1500 件報告されており、抗感染症薬（antiinfectives for systemic use）が最も多かった（WHO, 2017b）。WHO による 2007 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までの文献調査でも、抗マラリア薬と抗感染症薬の報告が多く、全体の 64.5%を占めていた（WHO, 2017c）。規格外および偽造された抗マラリア薬は、マラリアが蔓延する地域の人々の命を危険にさらし、医療の経済的損失にもつながる。2019 年の WHO の報告によると、サブサハラアフリカでは規格外および偽造された抗マラリア薬によって推定 31000～116000 人が死亡しており、推定支出額は 3850 万ドルであった（WHO, 2020a）。

また、2020 年 6 月には COVID-19 の治療薬として注目されたことから、抗マラリア薬として使用されるクロロキン製剤の偽造品が報告されている（WHO, 2020b）。

偽造医薬品は、医薬品の製造技術不足や衛生環境が整備されていない LMICs を中心とした問題であると考えられてきたが、欧米では高脂血症治療薬や HIV 治療薬などの偽造品が報告されており、偽造医薬品は世界的に蔓延していると考えられる。2012 年にはアメリカで抗癌剤ベバシズマブ（アメリカおよび日本における製品名：アバスチン）の偽造品が確認された。偽造品はトルコ製のベバシズマブ（製品名：Altuzan）であり、偽造ベバシズマブが製造されてから患者の手に渡るまでの流通経路は非常に複雑で、エジプト、スイス、デンマーク、イギリスを経由してアメリカに流入したことが明らかとなった（WHO, 2017b）。また、2014 年にはドイツで抗癌剤トラスツズマブ（ハーセプチン）の偽造品が発見された。これはイタリアで盗難された製品を使用した偽造品であり、有効成分が不十分または異なる有効成分を含んでいたと報告されている（Streit R, 2017）。

日本では、インターネットの普及に伴い医薬品の個人輸入が増加しており、偽造医薬品の国内への主な侵入ルートは医薬品の個人輸入と考えられている。個人輸入の明確な定義はないものの、一般的に、外国の製品を個人で使用することを目的として、海外の通信販売会社、小売店、メーカーなどから、個人が直接購入することとされている（税関、個人輸入通関）。日本国内で正規に流通している医薬品は、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（医薬品医療機器等法）に基づいて安全性や有効性の確認がなされているが、個人輸入される医薬品は品質が保証されておらず、また医薬品副作用被害救済制度の対象外である。よって、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。日本における偽造医薬品の侵入実態として、医薬品に関する知的財産の輸入差止め実績を参考にとすると、2019 年の医薬品の差し止め数は 443 件あり、11863 点であった（財務省、令和元年の税関における知的財産侵害



物品の差止状況）。年度ごとの差し止め数は増加と減少を繰り返しているが、偽造医薬品の脅威にさらされていることは明らかである。個人輸入される医薬品は、抗生剤、鎮痛剤、血糖降下薬などの疾患治療薬だけでなく、抗肥満薬や勃起不全(erectile dysfunction: ED) 治療薬などのライフスタイルドラッグまで多岐にわたっており、実際に個人輸入で入手した医薬品を服用した消費者の健康被害や死亡例が報告されている（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）。2011 年には、個人輸入された偽造 ED 治療薬を服用後に痙攣、意識低下を生じた事例や、重篤な低血糖を引き起こした事例が報告されている（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；出雲ら, 2011）。また、個人輸入された無承認無許可のダイエット薬による重篤な健康被害が報告されており、死亡例も発生している（厚生労働省、「ホスピタルダイエット」などと称されるタイ製の向精神薬等を含有する無承認無許可医薬品による健康被害事例について）。しかし、有害事象が生じなかった場合、偽造医薬品を服用後に十分な効果が得られないことに対して偽造を疑う消費者は少ないことから、偽造医薬品の発見は困難である。よって、報告されている偽造医薬品は氷山の一角であり、世界中には多くの偽造医薬品が存在している可能性がある。

前述のように、日本において医薬品の正規流通経路には偽造医薬品は存在しておらず、国内で発見される偽造医薬品は個人輸入によるものであると考えられていた。これは医薬品医療機器等法や、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（Good Manufacturing Practice: GMP）などの規制の遵守、製造販売業者の管理の徹底により、製造から流通の過程で医薬品の品質が保持されていることが当然との認識によるものであると考えられる。しかし、2017 年に奈良県のチェーン薬局において、C 型肝炎治療薬 レジパスビル・ソホスブビル配合剤（ハーボニー配合錠）の偽造品が発見された。流通経路の調査により、偽造品はまず東京都内の特定の卸売販売業者に販売され、そこから複数の卸売販売業者を通じて薬局へ届き患者に調剤されたことが明らかとなった（厚生

労働省, 2018)。ハーボニー配合錠は非常に高価であるため、卸売販売業者および薬局において安く仕入れたいという考えが背景にあったと考えられる。患者が服用前に気づいたため健康被害はなかったが、医療への信頼の欠落とともに、医療関係者を含む製造から流通に関係する全ての関係者の偽造医薬品への意識の不足および対策の脆弱さが示された。

偽造医薬品対策として、医薬品製造販売業者はホログラムやインクなど包装上の工夫、GS1 コードの導入など偽造されないための対策を講じてきた。また厚生労働省は、個人輸入において注意すべき医薬品や有害事象報告など、発見された偽造医薬品の詳細についてウェブサイト上で情報を公開し消費者へ注意喚起を行ってきた（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）。2014 年には「あやしいヤクブツ連絡ネット」が開設され、個人輸入された医薬品による健康被害や違法薬物の情報を確認できるほか、あやしいサイトの通報や相談の窓口を設けている（偽造医薬品等情報センター、あやしいヤクブツ連絡ネット）。また、アジア太平洋経済協力（Asia Pacific Economic Cooperation: APEC）が Roadmap for Supply Chain Security で示すように、様々な方向から偽造医薬品撲滅のためのアプローチが必要とされており、中でも偽造医薬品検出法の開発は大きな課題と言える（APEC, Supply Chain Security Toolkit）。偽造医薬品鑑別法としては高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography: HPLC）が一般的だが、多大な労力と時間および実験室レベルの設備が必要であるため、LMICs や税関での偽造鑑別法としては適さないと考えられる。そこで現場で使用可能な分析法として、薄層クロマトグラフィー（thin-layer chromatography: TLC）の迅速分析装置である Minilab<sup>®</sup>（Global Pharma Health Fund e.V.; Giessen, Germany）が開発され、LMICs を含む世界中で使用され有用性が評価されている（Hajjou et al., 2013; Petersen et al., 2017）。日本は、医薬品の品質を確保するため、2014 年に医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation

Scheme: PIC/S) に加盟した。PIC/S は GMP の国際的な共通基準を確立し試験手順を調和させることを目的としており、PIC/S GMP ガイドラインでは原材料の全数受入検査が要求されている。そこで、サンプルの前処理が不要な非破壊的分析である近赤外分光法やラマン散乱分光法等の分光分析が、現場での全数受入検査に対応可能な分析法として注目されている (SHIMADZU, 2013)。ラマン散乱分光分析は米国薬局方及びヨーロッパ薬局方に収録されていたが、2019 年に日本薬局方にも追加され、今後日本においてもラマン散乱分光分析が識別に汎用される可能性がある。分光分析による現場での偽造鑑別の社会実装に向けて仕様や価格が異なる様々な携帯型分光分析装置が開発されているが、いまだ検証段階にある。

以上より、偽造医薬品対策として、消費者への注意喚起および規制の強化に加え、偽造医薬品検出法の開発が重要であると考えられる。本研究では、偽造医薬品の撲滅に向けて、医薬品の試買調査を行い偽造医薬品の実態を明らかにするとともに、入手した医薬品を対象として、近赤外分光法、ラマン散乱分光法、テラヘルツ波分光法などの分光分析の応用可能性を評価し、税関や医療機関等の医薬品流通過程での監視に実装可能な操作性に優れた迅速かつ簡便な偽造医薬品検出用デバイスの開発を試みた。また、不純物プロファイル分析により、これまで追及されてこなかった偽造医薬品の流通経路の解明を試みた。第 1 章では、タダラフィル (シアリス) 錠の試買調査、第 2 章ではフルコナゾール (ジフルカン) 錠の試買調査により、インターネット上に流通する医薬品の品質を調査した。第 3 章から第 5 章では、インターネットを介した個人輸入で真正品と偽造品を入手した 4 製品を対象として、迅速かつ簡便な偽造品鑑別法を検討した。対象は、ED 治療薬であるシアリス錠、バルデナフィル塩酸塩 (レビトラ) 錠、シルデナフィルクエン酸 (バイアグラ) 錠、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ジフルカン錠であった。第 3 章では、個人輸入代行サイトや梱包上の郵便ラベルおよび医薬品の一次、二次包装上の記載や包装形態等を観察し、特別な設備や技

術を用いずに偽造品を検出する方法を検討した。第4章では、日本で開発された超小型ラマン散乱分光分析装置を用いてラマンスペクトルの比較および主成分分析を行い、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。第5章では、多変量解析を併用したラマン散乱分光分析法による偽造鑑別モジュールの開発を試みた。第6章では、個人輸入で入手したED治療薬3種を用いて、近年注目されているテラヘルツ波分光法の錠剤の偽造鑑別への応用可能性を評価した。第7章では、個人輸入で入手したシルデナフィル製剤について、不純物プロファイル分析による偽造鑑別を検討した。また、発送国、発送元会社または発送者および品質と不純物プロファイルの関連を調査し、偽造品の流通経路の解明を試みた。

## 第 1 章 インターネット上に流通するシアリス錠の品質調査と偽造シアリス錠の検出法の検討

### 概要

【背景】インターネットを介した個人輸入により偽造医薬品（以下、偽造品）の国内流入が認められており、勃起不全治療薬の偽造品による健康被害が報告されている。本研究ではインターネット上に流通するシアリス錠の品質調査を行うとともに、偽造品検出法を検討した。

【方法】インターネットを介してタダラフィル（シアリス）錠を入手し、真正性と品質を調査した。また、偽造品検出法として、外観観察、品質試験（有効成分の定性定量と溶出性の確認）、および非破壊分析（近赤外分光分析およびラマン散乱分光分析）を行い、検出法の偽造鑑別における有用性を評価した。

【結果・考察】真正性調査の結果、入手した 45 サンプルのうち、9 サンプルは真正品であり、23 サンプルは偽造品であった。また 9 サンプルは世界未承認規格製品のため偽造品であり、4 サンプルの真正性は確認できなかった。包装や錠剤のサイズ、重量、色を観察したところ、真正品と偽造品の外観的特徴に違いが見られた。品質試験において、偽造品はタダラフィルが含量過剰または不足、シルデナフィル（バイアグラの有効成分）を含有するなど、品質不良であった。全ての未承認規格製品では、タダラフィルおよびシルデナフィルは検出されず、未知成分を含有していた。一部の偽造品は、溶解性または崩壊性が著しく低かった。偽造品のラマンスペクトルおよび近赤外スペクトルは、正規流通品と異なっていた。

【結論】インターネット上に偽造シアリス錠や未承認規格製品が流通していることが明らかとなり、消費者への注意喚起と、偽造品の蔓延防止のための継続的な対策が必要であると考えられた。また、外観観察や分光分析により非破壊的で迅速な偽造品検出が可

能であったが、品質試験による含有成分の定量や異成分の含有、溶出性の確認は偽造品の特徴や流通経路の解明にも役立つ可能性が示唆された。

## 1. 背景

インターネットを介した医薬品の個人輸入は、偽造医薬品（以下、偽造品）の国内への主要な流入経路となっている。日本では、旅行者または日本に居住する海外出身の人々が海外で始めた薬物治療の継続などを考慮し、私用のための個人的な薬の輸入は許可されており、輸入できる医薬品の数や種類は限られているものの医薬品をインターネットで購入することは違法ではない（厚生労働省、医薬品等を海外から購入しようとする方へ）。また、オンラインでの注文は受診の手間がなく時間が短縮できるという便利さに加えて、医療機関への受診に伴う恥ずかしさがないため、一部の人が個人的にオンライン注文を利用する場合がある（Lee et al., 2017）。しかし、インターネットを介した個人輸入で入手した医薬品の品質、有効性、安全性は保証されておらず、個人輸入による医薬品の購入では偽造品を入手する可能性がある。

世界保健機関（World Health Organization: WHO）は、標準以下の医療製品を3つに分類している（WHO, 2017a）。承認された医薬品だが品質基準や品質規格を満たしていないもの（substandard）、故意的または不正に成分やラベル表示、組成が偽装されているもの（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もの（unregistered/unlicensed）がある。個人輸入される医薬品には、抗生剤、鎮痛剤、抗マラリア薬などの疾患治療薬だけでなく、抗肥満薬や勃起不全（erectile dysfunction: ED）治療薬などのライフスタイルドラッグも含まれる。とくにED治療薬は、受診が不要という観点からオンラインでの購入を希望する人が多いと考えられている。ED治療薬には、タダラフィル（シアリス）、シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ）、バルデナフィル塩酸塩（レビトラ）の3つのホスホジエステラーゼ阻害剤がある。2016年に行われたED治療薬の製造販売業者による合同調査では、テストサンプルの40%が偽造品であった（Pfizer, 偽造ED治療薬4社合同調査結果, 2016）。偽造されたシアリス錠は2011年と2012年に日本で報告されており（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)、米国 (Food and Drug Administration, Counterfeit Versions of Cialis tablets identified entering the United States)、カナダ (Health Canada, Counterfeit Cialis Seized in the Greater Toronto Area)、およびオーストラリア (Therapeutic Goods Administration, Lilly Icos Cialis 20 mg tablets) でも偽造タダラフィルの存在が報告されている。世界中での偽造品の増加に伴い検査が必要な医薬品の数が増加しており、迅速で簡便な偽造品の検出法の開発が必要とされているが、検出技術の開発はいまだ研究段階にある (Rodomonte et al., 2010)。

本研究では、インターネット上に流通するシアリス錠の品質を調査するとともに、購入した製品の外観観察 (包装、錠剤のサイズ、重量、色の確認)、品質試験 (有効成分の定性定量と錠剤の溶出性の確認) および非破壊的分析 (ラマン散乱分光分析と近赤外分光分析) を行い、偽造シアリス錠の検出法を検討した。

## 2. 方法

### 2-1. サンプルの購入方法

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「シアリス 個人輸入」を用いて日本語サイトを検索した。次に、検索ワード「cialis buy online」、「brand cialis」を用いて英語サイトを検索した。これらの検索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日本語サイトを購入対象サイトとした。

- 1) 輸入代行業者の住所、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 (Khan et al., 2012; WHO, 2018; Yoshida et al., 2015)
- 2) 日本市場向け医薬品を、一度他国に輸出したのち再度日本に輸入する逆輸入製品を取り扱うサイト (Takahashi et al., 2013)
- 3) いずれの国でも未承認の規格 (2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg 以外の規格) の製品を販



売しているサイト

## 2-2. 試買対象製品および購入数

対象製品はシアリス錠（Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA）とした。世界で承認されている規格は 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg の 4 種類であり、日本で製造販売が承認されている規格は 5 mg、10 mg、20 mg である。20 mg 錠はインターネット上のほとんどのサイトで提供されており、承認規格のうち 20 mg が最大であるため、20 mg 錠を対象とした（シアリス錠添付文書，第 8 版；シアリス錠インタビューフォーム，第 5 版）。1 製品あたりの購入数は 30 錠以上とした。同じサイト内でボトル、ボックス、PTP シートなどいくつかの包装単位がある場合は全て注文した。加えて、世界未承認規格（50 mg, 100 mg, 300 mg）の製品は全て購入した。2014 年 3 月 5 日から 10 日に製品を注文した。

## 2-3. 個人輸入代行サイトの確認事項

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、薬事法（現：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）関連の記載事項を観察した。

- 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）

2-4. 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つのサンプルとみなした。

サンプルコード例: 13<sub>I</sub>-20<sub>II</sub>-B4<sub>III</sub>-CN<sub>IV</sub>-8<sub>V</sub>-2<sub>VI</sub>

I: 購入したサイト番号

II: 規格（20; 20 mg, 50; 50 mg, 100; 100 mg, 300; 300 mg）

III: 包装（A1; PTP シートタイプ 1, A2; PTP シートタイプ 2, 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, B4; ボックスタイプ 4, C1; ボトルタイプ 1, C2; ボトルタイプ 2, D1; バラ）

IV: 発送国（SG; シンガポール, HK; 香港, USA; アメリカ, CN; 中国, JPN; 日本）

V: 入手錠数

VI: 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つた。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。

#### 2-5. 製造販売業者への真正性調査

入手した製品が正規の製造販売業者によって製造されたものであるかを確認するため、イーライリリー株式会社に、全ての製品の外観写真と質問票を E メールで送付し回答を依頼した。シアリス錠の国内での製造販売元は日本新薬株式会社だが、シアリス錠は米国 Eli Lilly and Company の登録商標である。日本イーライリリー株式会社では日本未承認規格製品の真贋判定のみ可能との返答を得たため、承認規格製品については、英語の質問票と、日本正規流通品と入手製品の錠剤を並べて比較した写真を日本イーライリリー株式会社に送付し、Eli Lilly and Company の真贋判定を行っている米国本社に送付していただいた。

#### 2-6. 製造国への合法性調査

入手製品に記載されている製造販売業の所在国の薬事規制当局に対して、製造販売業および入手製品等の許可の状況を確認するために合法性調査を行った。2015 年 2 月 10 日に E メールを利用して質問票を送付した。質問票には、製造販売業者の許可の有無、製品の承認の有無、医薬品等の輸出入に関する規制、インターネットを介した医薬品の販売に関する規制の有無等に関する質問を記載した。

#### 2-7. 発送国と発送業者の実態調査

入手製品に記載されている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合法性調査を行った。2015 年 2 月 10 日に E メールを利用して質問票を送付した。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、過去の偽造品の遭遇率や詳細に関する質問を記載した。

## 2-8. 価格

送料や輸入代行手数料を含む輸入代行業者に支払った金額から入手製品 1錠あたりの価格を算出した。ただし、ボーナス錠としてサービスで錠数が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。

## 2-9. 試薬

比較対象として、正規流通品の日本市販品シアリス錠 20 mg を使用した（以下、正規品とする）。Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (Osaka, Japan) のギ酸、アセトニトリル、ジブカイン、Nacalai Tesque, Inc. (Kyoto, Japan) のギ酸アンモニウムとラウリル硫酸ナトリウム、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) のグリベンクラミドを使用した。標準品 (reference standard: RS) として、The United States Pharmacopeial Convention (Rockville, MD, USA) のタダラフィルとシルデナフィルクエン酸塩を使用した。全ての試薬は市販されており、特級品もしくは高速液体クロマトグラフィー用試薬であった。

## 2-10. 包装と錠剤の外観観察

国際薬剤師・薬学連合 (International Pharmaceutical Federation: FIP) の Tool for Visual Inspection of Medicines (Annex 1-1) を用いて、サンプルの特徴と状態を視覚的に評価し、色、汚れや傷の有無などを確認した。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。

錠剤のサイズは、デジタルマイクロメーター (MCD 130-25; Niigata Seiki Co., Ltd., Niigata, Japan) で測定した。錠剤の重量は、校正用分銅内蔵型分析天びん (GR-202; A & D, Inc., Tokyo, Japan) で測定した。正規品は 3 錠、個人輸入で入手したサンプルは 1 錠ずつ測定した。錠剤の表面は、金属顕微鏡 (MT 7100 L; Meiji Techno Co., Ltd., Saitama,

Japan) で 200 倍および 500 倍の倍率で観察した。錠剤表面の色は、分光測色法 (CR-300; Konica Minolta Japan, Inc., Tokyo, Japan) で測定し、正規品とサンプルの色差を算出した。対照として正規品は 10 回測定し、個人輸入で入手したサンプルは 5 回ずつ測定した。明度は  $L^*$ 、色相と彩度を示す色度は  $a^*$ 、 $b^*$  で表され、 $a^*$  は赤方向、 $-a^*$  は緑方向、 $b^*$  は黄方向、 $-b^*$  は青方向を示す。 $L^*$ 、 $a^*$ 、 $b^*$  の値を測定し、平均値から色差  $\Delta E^*_{ab}$  を算出した:  $\Delta E^*_{ab} = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$  (Konica Minolta Sensing Americas, Inc., Identifying color differences Using  $L^*a^*b^*$  or  $L^*C^*H^*$  Coordinates)。

## 2-11. 分光分析

非破壊分析として、ラマン散乱分光分析と近赤外分光分析 (near-infrared spectroscopy: NIR) を実行し、スペクトルを視覚的に比較した。主成分分析 (principal component analysis: PCA) は、Unscrambler X 10.5 (CAMO Software; Oslo, Norway) を用いて行われた。スペクトルの前処理として、ガウス関数フィルター法による平滑化 (ポイント数 15)、ベースライン補正、最大値正規化法による正規化を行った。

### 2-11-1. ラマン散乱分光分析

ラマン散乱分光分析は、トリプル・レーザラマン分光測定装置 (T64000; Horiba, Ltd., Kyoto, Japan) とポータブルラマン散乱分光計 (Inspector 500; SciAps, Inc., MA, USA) を用いて行われた。トリプル・レーザラマン分光測定装置について、パワーは 20 mW、励起波長は 532.18 nm であった。正規品と真正品は 10 秒×3 回、偽造品は 1 秒×5 回測定された。ポータブルラマン散乱分光計について、パワーは 300 mW、励起波長は 1030 nm であった。露光時間は自動設定 (最大 8.0 秒) で、1 錠あたり 5 回測定された。正規品とサンプルのラマンスペクトルの一致率は、NuSpec (SciAps, Inc.) により算出された。また Pass/Fail メソッドテストを用いて、サンプルの判定を行った。

## 2-11-2. 近赤外分光分析

近赤外分光分析は、携帯型 NIR 装置（microPHAZIR-GP; Thermo Fisher Scientific, MA, USA）を用いて行われた。測定波長は 1600～2400 nm で、測定時間は 3 秒以下に設定された。1 錠あたり 5 回測定された。

## 2-12. 品質試験

### 2-12-1. 有効成分の定性定量と薬物プロファイル分析

有効成分の定性定量は、ED 治療薬の成分であるタダラフィル、シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩を区別できる定量法（小金ら, 2011）を一部改変して行った。分析は、フォトダイオードアレイ検出器（photo diode array detector: PDA）を備えた高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography: HPLC）により行った（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, Kyoto, Japan）。カラムは、Mightysil RP18-GP（4.6 × 150 mm, 5μm; Kanto Chemical Co. Inc., Tokyo, Japan）を使用し、カラム温度は 40°C に設定した。移動相 A は 20 mM ギ酸アンモニウム: 0.2% ギ酸（1:1, v/v）、移動相 B はアセトニトリルであり、グラジエント条件は、A:B = 80:20（0～1 分）、40:60（21～25 分）、80:20（28～40 分）であった。流速は 1.0 mL/min、注入量は 10 μL であった。定性、定量試験の実験手順は Annex 1-2 に示す。有効成分の定性は、波長 190～420 nm で行われ、定量は波長 283 nm において RS による検量線からサンプル 1 錠中のタダラフィルの含有量（mg）を求めた。各成分の RS のピーク面積と濃度の間の直線関係のしきい値は、タダラフィルは 0.025 mg/mL、シルデナフィルは 0.036 mg/mL（シルデナフィルクエン酸塩として 0.05 mg/mL）、およびバルデナフィルは 0.042 mg/mL（バルデナフィル塩酸塩として 0.05 mg/mL）であり、

定量限界 (limit of quantitation: LOQ) とした。

各サンプルから 3 錠を測定したが、錠数が不十分なサンプルでは 1 錠のみ測定した。また、逆輸入により入手した製品については分析を行わなかった。3 錠における有効成分の平均含有率が、米国薬局方 (United States Pharmacopeia: USP) 第 37 版に従い 90.0～110.0%である場合適合と判断した。有効成分であるタダラフィルの定性定量を行うとともに、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。

#### 2-12-2. 未知成分の同定

有効成分ではない未知の化合物を含むサンプルについて、その化合物が、以前日本において偽造タダラフィルで検出されたグリベンクラミド (出雲ら, 2011)、またはタダラフィルと類似した極大吸収波長をもつジブカイン (厚生労働省, 2012a) かどうかを確認した。

#### 2-12-3. 溶出性の確認

錠剤の溶出性は、アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) に記載のタダラフィルの溶出試験法 (FDA, Drug Databases, Tadalafil) に従い、溶出試験器 (NTR-VS6P; Toyama Sangyo Co. Ltd., Osaka, Japan) を使用してパドル法で確認した。パドルの回転速度は 50 rpm に設定し、温度は  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  に保持した。溶媒は 0.5%ラウリル硫酸ナトリウム 1000 mL であった。10、20、30、45 分後に 10 mL 溶液を採取し、10 mL の溶媒を加えた。45 分後に完全に崩壊しなかったサンプルは、最大 12 時間後まで溶出性を確認した。1 サンプルあたり 1 錠を測定したが、錠数が不十分および逆輸入により入手した製品については分析を行わなかった。45 分後に溶出した有効成分量が表示されている規格の 80%以上である場合、適合と判断した (シアリス錠インタビューフォーム, 第 5 版)。溶出性の確認の実験手順は Annex 1-3 に示す。有効成分の定性、定量の条件

は 2-12-1.と同様であった。

## 2-13. 統計分析

統計分析は、SPSS version 25 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) を使用して実行された。

## 3. 結果

### 3-1. 購入対象サイト

2-1.の検索ワードで全数検索した結果、日本語サイトは全 67 サイト、英語サイトは全 76 サイトであった。2-1.の条件 1) ～3) により抽出したサイトから製品を購入した。購入したどのサイトからも処方箋の要求はなかった。

購入対象サイトの選択方法により抽出された 29 サイトのうち 25 サイトより製品を購入した。購入しなかった 4 サイトについて以下に示す。

- 1) 異なる 2 サイトだが購入画面と価格が全く同じであることからサイト運営者が同じであると考えられたため、先に抽出された 1 サイトのみから購入した。
- 2) サイト検索時には存在していたが、購入時にはサイトが消滅していた。
- 3) サイトに問題があり、クレジット会社の判断で代金引き落としの手続きが停止した。
- 4) 代金振り込み後に、商品の在庫がないため返金すると連絡があった。返金のために口座番号を要求されたため、口座振り込みではなく現金書留を希望したところ、承諾はしたものの再び口座番号を要求された。メールの文面の日本語が不自然であり現金書留を理解していない可能性があったため、表現を変えて再度現金書留を希望したが返信がなかった。その後も何度か返金の件で連絡を取りたい旨のメールを送信したが返信はなく、再度サイトを確認したところ消滅していた。よってこのサイトからは結局返金がなかった。

購入した 25 サイトについて、2-1.の条件ごとの結果を以下に示す。



- 1) 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 20 サイトであった。  
そのうち、住所と責任者名の両方の記載がないのは 16 サイト、住所の記載がないのは 3 サイト、責任者名の記載がないのは 1 サイトだった。
- 2) 日本の医薬品を逆輸入しているのが確実であるのはサイト 25 のみであった。サイト 25 のホームページ上のシアリス錠の紹介には「メーカー：日本新薬 = 日本イーライリリー」と書かれており、日本市場向けのシアリス錠を販売していることが示されていた。
- 3) 未承認規格製品を販売しているのは 5 サイトだった。50 mg、100 mg、300 mg が販売されていた。

### 3-2. 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記載について、対象製品を購入した 25 サイト中、必要表示項目の全てを記載していたのは 2 サイト（4.0%）だった（Annex 1-4）。代表者氏名又は責任者氏名を記載していたのは 6 サイト（24.0%）、事業者名称又は氏名を記載していたのは 11 サイト（44.0%）、住所を記載していたのは 8 サイト（32.0%）、電話番号を記載していたのは 14 サイト（56.0%）、販売価格を記載していたのは 25 サイト（100.0%）、送料を記載していたのは 23 サイト（92.0%）、代金の支払い時期を記載していたのは 9 サイト（36.0%）、製品の引渡時期を記載していたのは 23 サイト（92.0%）、代金の支払い方法を記載していたのは 24 サイト（96.0%）、返品の特約に関する事項を記載していたのは 24 サイト（96.0%）だった（Table 1-1）。

また、薬事法（現：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）関連の記載項目について対象製品を購入した 25 サイト中、全てを記載していたのは 2 サイト（4.0%）だった（Annex 1-4）。医薬品に関する医師や薬剤師への相談を勧奨する記載があったのは、全 25 サイト中 14 サイト（56.0%）であった。「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医師や薬剤師への相談を勧奨する記載とした。「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医師や薬剤師への相談を勧奨する記載としなかった。個人輸入に関する記載があったのは 14 サイト (56.0%) であった。個人輸入代行に関する記載があるサイトも含めた。個人輸入できる数量に制限があることを記載していたのは 14 サイト (56.0%) 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があるサイトもあった。また、「在庫数量の範囲内にてお買い求めいただけます。」や「原則として制限なし。」という記載は含めなかった。医薬品の製品名の記載、製品を明らかに判別できる写真はそれぞれ 25 サイト (100.0%)、20 サイト (80.0%) で記載されていた。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のは、それぞれ 18 サイト (72.0%)、24 サイト (96.0%)、17 サイト (68.0%) であった (Table 1-2)。

### 3-3. 入手製品の概要

#### 3-3-1. 振込先

サイト名や値段は違うサイトから購入した製品だが、3 つの振込先について複数のサイトで同じ振込先であった (Table 1-3)。振込先 1 への振り込みの際に、「別のサイトでも同じものを購入しているがどのサイトで購入するのか」といった内容のメールが届いたが、全て購入したい旨を伝えたところ全て購入可能であった。

#### 3-3-2. 運送業者

発送形態は、国際特殊書留便、EMS 便、佐川急便、日通航空、国内郵便の 5 種類であった。国際特殊書留便で届いたものが最も多く 18 便、EMS 便で届いたものは 11 便、

佐川急便で届いたものは2便、日通航空で届いたものは2便、国内郵便で届いたものは1便であった。佐川急便で届いたものは千葉からの発送となっているが、サイトにはEMS便発送と記載されていた。そこで佐川急便のサイトで追跡したところ、EMS便で千葉に届き、千葉から佐川急便で郵送されていた。日通航空で届いたものは成田空港からの発送となっているが、送り主住所はアメリカであった。日本の切手を貼った封筒で発送されていた製品を国内郵便とした。

### 3-3-3. 入手製品の詳細

入手した製品の規格は20 mg、50 mg、100 mg および 300 mg であり、注文数がそれぞれ 23 製品、4 製品、5 製品、および 1 製品の計 33 製品であったのに対し、分割して送られた製品があったため、最終的にそれぞれ 36 サンプル、3 サンプル、5 サンプルおよび 1 サンプルの計 45 サンプルであった。包装形態は、透明なプラスチックバッグにはいったバラ錠が 3 サンプル、PTP シートのみが 10 サンプル、ボックス（中は PTP シート）タイプが 22 サンプル、ボトルタイプが 10 サンプルだった（Annex 1-5）。

バラで届いた製品は、全てプラスチックバッグに入っていた。20 mg 製剤のバラ製品は注文単位がボトルであったサイト 13 とサイト 14 において注文した製品であり、同一郵便で届いた。シアリスとは異なる製品のボックスの中にプラスチックバッグにはいったバラの錠剤がはいており、1 つの郵便の中に 2 箱はいていた。1 箱には 30 錠入りのプラスチックバッグが 2 袋（計 60 錠）、別の 1 箱には 30 錠入りのプラスチックバッグが 1 袋はいていた。また、サイト 20 は注文単位がバラであったが、ボトルとバラの組み合わせで届いた。

PTP シートのみで届いた製品は、複数の個人輸入代行サイトを介して入手された製品であり、表記言語により 2 つのタイプに分類された。PTP シートタイプ 1 は日本語、PTP シートタイプ 2 は英語で表記されていた。また、PTP シートタイプ 2 で届けられた

製品は、注文単位が錠数であった 5 サイト、注文単位がボックスであった 3 サイト、注文単位がボトルであった 1 サイトにおいて注文した製品であった。

ボックスタイプは、メーカー名のシールの有無、点字の有無、印刷の色調の違いにより、4 つのタイプに分類できた。各タイプのボックスの中に入っていた PTP シートも大きさやデザインがそれぞれ異なり、4 種類であった。ボックスタイプ 3、4 の中の PTP シートは PTP シートタイプ 2 と同じ大きさであったが、ボックスタイプ 1、2 の中の PTP シートは PTP シートタイプ 2 より小さかった。ボックスタイプ 1 と 2 は、ボックスの表面の色は同一だが側面の色のみ異なっていた。

シアリスとは異なる製品のボックスの中にシアリスのボックスが入っていたものがあり、違う製品が届いたとサイトに連絡したところ中はシアリスであるとの返事があったため中を確認したところ実際にシアリスであった。異なる製品のボックスの中に入っていたのはボックスタイプ 3 または 4 であり、サイト 13 から 3 便、サイト 14 から 1 便、サイト 17 から 2 便、発送元サイト不明 2 便の合計 8 便あった。

ボトルタイプは、2 つのタイプに大きく分けられた。タイプ 1 は、外箱やボトルに製品名または成分名が印字されていた。ボトルタイプ 1 のうち、50 mg 製剤と 100 mg 製剤間でボトル形状は似ていたが、パッケージとラベルのデザインが異なっていた。50 mg 製剤は 1 サイトから入手され、外箱にもボトルにもロット番号や使用期限の表示がなかった。100 mg 製剤は 2 サイトから入手され、1 つはボトルにロット番号と使用期限が表示されていたが、もう 1 つは外箱にもボトルにも表示がなかった。ボトルタイプ 2 は、外箱がなく透明なボトルに錠剤が入っていた。20 mg 製剤は中が透けて見えるオレンジのボトルであり、50 mg 製剤と 100 mg 製剤は透明なボトルであった。

発注錠数と入手錠数が異なるものがあった。サイト 13 からは 30 錠注文したが、メールにておまけで 30 錠送ったとの連絡があり実際に 60 錠届いた。またサイト 13 とサイト 14 からはボックスとバラが届いているが、バラの製品について 2 サイトから知らさ

れた郵便の追跡番号が同じだったためサイト 13 とサイト 14 が同じ郵便で製品を送ったことが分かった。同じ会社かどうかメールで問い合わせたところ、「担当は違うが、銀行口座は同じなので、商品と一緒に発送した」との回答を得た。また、サイト 13 には、ボックスタイプを 32 錠（4 錠/箱が 8 箱）注文したが、実際は 48 錠（4 錠/箱が 12 箱）届いた。サイト 14 には、ボックスタイプを 32 錠（4 錠/箱が 8 箱）注文したが実際は 16 錠（4 錠/箱が 4 箱）届いた。

また、サイト 21 とサイト 23 からは同じ郵便で届いたため問い合わせたところ、「サイト 21 とサイト 23 は協力している」との回答を得た。よって、サイト 21 とサイト 23 から入手した 50 mg 製剤および 100 mg 製剤は区別が不可能であった。また、購入画面に「3 日以内に銀行振り込みをすれば 15%増量する」と表示された製品について、注文数に加えて 6～8 錠程度の注文規格のシアリス錠がプラスチックバッグに入れて同封されていた。

#### 3-4. 説明書

説明書は、バラには入っていなかった。PTP シートタイプ 1 には入っていたが、タイプ 2 には入っていなかった。ボックスタイプには全て入っていた。ボトルタイプ 1 には入っていたが、タイプ 2 は 20 mg 製剤のみ入っていた。真正品と偽造品の説明書を比較したところ、言語や内容が異なっていた。また真正品においても、ボックスタイプとボトルタイプでは言語や内容が異なっていた。2-5.の製造販売業者への真正性調査の結果、偽造品であった製品のみ説明書を Figure 1-1 に示した。

PTP シートタイプ 1 の説明書は日本語で、「警告」、「禁忌」、「組成・性状」、「効果・効能」、「用法・用量」、「使用上の注意」、「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」、「主要文献及び文献請求先」、「発売元」、「製造販売元」が記載されていた。ボックスタイプ 1、2（真正品）の説明書はトルコ語で記載さ

れており、ボックスタイプ 3、4（偽造品）の説明書は英語で記載されていた（Figure 1-1-1, 1-1-2）。ボックスタイプ 3 の説明書について、錠剤の刻印は C 20 であるのに対し説明書では C 50 と記載されており、「tablest」「wead」「discouragedn」「probonged」など英語のスペルミスと思われる記載があった。また会社所在地の記載には英語ではない記載が複数存在した（Figure 1-1-1）。ボックスタイプ 4 の説明書には、「eroot」という英語のスペルミスと思われる記載が存在した。また会社所在地の記載はボックスタイプ 3 と類似していたが、大文字と小文字の違いなどわずかに異なっていた（Figure 1-1-2）。

ボトルタイプ 1 の 20 mg 製剤（真正品）には、英語の説明書と、「使用方法」、「副作用」、「注意事項」が記載された日本語の簡単な説明書が入っていた。ボトルタイプ 2 の 20 mg 製剤（真正性不明）には、シアリス使用書として日本語の簡単な説明書が入っており、シアリス使用書には「用法」、「副作用」、「注意事項」、「保管方法」が記載されていた。

未承認規格製品について、ボトルタイプ 1 の 50 mg 製剤の説明書は英語で記載されていた。50 mg 製剤であるが、タダラフィルを 20 mg 含むと記載されており、「tablest」「wead」「discouragedn」「probonged」など英語のスペルミスと思われる記載があった。またボトル製品であったが説明書では blister packs と記載されていた（Figure 1-1-3）。ボトルタイプ 1 の 100 mg 製剤の説明書は英語で記載されており 2 種類存在した。100 mg 製剤であるサンプル No. 33 の説明書について、錠剤の刻印は C 100 であるのに対し説明書では C 20 と記載されており、「heloing」「filow」「tske」「msy」など英語のスペルミスと思われる記載があった。またボトル製品であったが説明書では blister packs と記載されていた。また、10 mg で効果が弱い場合は 100 mg に増量すると記載されており、適切ではないと考えられた（Figure 1-1-4）。別の 100 mg 製剤であるサンプル No. 38 の説明書について、錠剤の刻印は C 100 であるのに対し説明書では C 50 と記載されており、「estra」「sickie cell」「ahd」「Teriod」など英語のスペルミスや文法が正しくないと思

われる記載があった (Figure 1-1-5)。ボトルタイプ 1 の 300 mg 製剤の説明書は英語、中国語、ロシア語、韓国語、日本語の 5 カ国語で記載されており、日本語の記載の文法は正しくなかった (Figure 1-1-6)。

### 3-5. 製造国

入手サンプルの製造国は、スペイン 8 サンプル (17.8%)、イギリス 16 サンプル (35.6%)、アメリカ 1 サンプル (2.2%)、日本 1 サンプル (2.2%) の 4 カ国であり、記載なしが 19 サンプル (42.2%) であった。

20 mg 製剤において、バラはプラスチックバッグにはいついたため製造国を確認できなかった。PTP シートタイプ 1 はシート上の印字が日本語であり、同封されていた添付文書に記載の製造元および製造販売元が日本であったことから製造国が日本であると判断した。PTP シートタイプ 2 は製造国を確認できなかった。ボックスタイプは外箱に製造国の記載があり、タイプ 1 と 2 ではスペイン、タイプ 3 と 4 ではイギリスであった。20 mg 製剤のボトルタイプは、タイプ 1 はボトルラベル上にアメリカと記載されており、タイプ 2 には記載がなかった。未承認規格製品の製造国は、イギリスまたは記載なしであった。

### 3-6. 発送国

発送国は、アメリカ 2 サンプル (4.4%)、シンガポール 9 サンプル (20.0%)、中国 23 サンプル (51.1%)、日本 2 サンプル (4.4%)、香港 9 サンプル (20.0%) の 5 カ国であった。

20 mg 製剤において、バラは全て中国から発送されていた。PTP シートタイプ 1 はシンガポール、タイプ 2 は香港発送であった。ボックスタイプ 1 と 2 はシンガポール、3 と 4 は中国発送であった。ボトルタイプは全てアメリカから発送されていた。

未承認規格製品は、日本または中国から発送されていた。

### 3-7. 製造販売業者への真正性調査

#### 3-7-1. 入手サンプルの包装と真正性

入手サンプルの概要と真正性を Annex 1-5 に示す。真正性調査は、未承認規格製品は日本イーライリリー株式会社に、20 mg 錠剤は Eli Lilly and Company の真贋判定を行っている米国本社に依頼し、包装写真と質問票を送付した。ロット番号や使用期限の記載等がないまたは情報が日本語で記載されているサンプル（4 サンプル）以外の 41 サンプルについて、真贋判定の結果を得た。真贋判定結果から、20 mg 錠 36 サンプルのうち 9 サンプルは真正品、23 サンプルは偽造品、未承認規格製品 9 サンプルは全て偽造品であった。しかし真贋判定について、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が必要との回答も得た。よって錠剤の郵送による化学分析を依頼したが不可能との回答を得たため、日本市販品と入手した製品の錠剤を並べて比較した写真を送付し錠剤の刻印や色調等での真贋判定を依頼したが、実験なしでは正確な判断はできないとの回答であった。真正品および真正品不明品の写真は偽造品の製造を助長する可能性があるため記載できないが、偽造品の写真は Figure 1-2 に示す。

バラの 20 mg 錠剤は外箱や添付文書がなく、ロット番号や使用期限等が不明のため真正性は不明との回答を得た。バラの 100 mg 錠剤は未承認規格のため偽造品であるとの回答を得た (Figure 1-2-1)。

PTP シートタイプ 1 は、PTP シートの記載や説明書が日本語のため米国本社において解読できず真正性は不明との回答を得た。PTP シートタイプ 2 はロット番号が正しくないため偽造品との回答を得た (Figure 1-2-2)。

ボックスタイプ 1 と 2 は写真からの判断では真正品であり、ボックスタイプ 3 と 4 はロット番号が正しくないため偽造品との回答を得た (Figure 1-2-3, Figure 1-2-4)。



ボトルタイプ 1 は、20 mg 製剤は写真の判断では真正品であり、50 mg 製剤、100 mg 製剤および 300 mg 製剤は未承認規格のため偽造品であるとの回答を得た（Figure 1-2-5, 1-2-6, 1-2-7, 1-2-8）。ボトルタイプ 2 の 20 mg 製剤はロット番号や使用期限等が不明のため真正性は不明との回答を得た。ボトルタイプ 2 の 50 mg 製剤および 100 mg 製剤は未承認規格のため偽造品であるとの回答を得た（Figure 1-2-9, 1-2-10）。

### 3-7-2. 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 32 サンプルについて、9 サンプルが真正品、20 サンプルが偽造品および 3 サンプルが真正性不明であった。日本市場向け医薬品を逆輸入して販売しているサイトから入手した 1 サンプルは真正性が不明であった。いずれの国でも未承認の規格を販売しているサイトから入手した 9 サンプルおよび購入サイト不明の 3 サンプルは偽造品であった。

### 3-8. 製造国への合法性調査

入手したサンプルの一次包装に記載されている製造販売業者の住所であるアメリカ、イギリスおよびスペインの薬事規制当局に対して 2015 年 2 月 10 日に製造業者の許可等についての質問表をメールにて送付した。アメリカとイギリスからの返信では質問表に対する回答は得られなかったが、当局の web ページの URL が記載されていた。web ページでは、アメリカで及びイギリスにおいて製造が承認されていることが確認された。スペインからは返答がなく、2015 年 3 月に催促をしたが、回答は得られなかった。

### 3-9. 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 2015 年 2 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メールにて送付した。アメリカと香港からの返信では質問表に対する回答は得られなかったが、当局の web ページの URL が記載されていた。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 において発送業者名を検索したところ登録は確認されなかったが、製造販売業者である「ELI LILLY ASIA INC.」は「wholesaler」の登録があることが確認された。また、Search Drug Database において、シアリス錠が承認されていることが確認された。シンガポールおよび中国からは返答がなく、2015 年 3 月に催促をしたが、回答は得られなかった。

### 3-10. 購入価格

20 mg 製剤のシアリス 1 錠あたりの価格の最高値は 3863.3 円、最安値は 381.3 円で、平均  $1512.4 \pm 669.9$  円であった。

真正品のシアリス 1 錠あたりの価格の最高値は 3863.3 円、最安値は 1221.9 円で、平均  $1931.8 \pm 741.2$  円であった。偽造品 (20 mg) のシアリス 1 錠あたりの価格の最高値は 1775.0 円、最安値は 975.0 円で、平均  $1303.0 \pm 201.5$  円であった。真正品と偽造品 (20 mg) のシアリス 1 錠あたりの価格を比較すると、真正品は偽造品に比べて有意に高かった (Student's t-test,  $p = 0.04$ , Figure 1-3)。未承認規格製品では、50 mg 製剤の 1 錠あたりの最高値は 350.0 円、最安値は 290.7 円で、平均  $315.2 \pm 22.7$  円だった。100 mg 製剤の 1 錠あたりの最高値は 1,458.3 円、最安値は 1 錠あたり 366.7 円で、平均  $768.3 \pm 491.6$  円だった。300 mg 製剤の 1 錠あたりの価格は 293.3 円だった。また、シアリス錠は薬価未収載のため 2016 年 11 月 23 日に Google Japan にて「シアリス 処方箋 価格」で抽出した上位 5 機関のシアリス 1 錠あたりの価格を確認したところ、最高値は 2570.0 円、最低値は 1800.0 円で、平均  $2,134 \pm 264.6$  円であった。

### 3-11. 入手製品の外観観察

#### 3-11-1. 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 20 mg 製品を観察した。真正品において、外箱またはボトルに見る角度により色調が変化するホログラムのステッカーが存在したのに対し、偽造品にはステッカーが貼付されておらず、製造会社のロゴが印刷されていた。真正品と偽造品の外箱またはボトルにはロット番号や使用期限の記載が確認されたが、偽造品には正しくないロット番号が記載されていた。また、真正品の PTP シートにはロット番号や使用期限の記載に加えて製造年月日の記載があったが、偽造品には製造年月日の記載はなかった。また、製造会社住所について、ボックスタイプの真正品には外箱に製造元住所の記載があったが、ボトルタイプの真正品には製造元住所ではなく最終包装された場所の住所が記載されていた。

サンプル No. 25 (偽造品) では、ロット番号と使用期限が外箱と中の PTP シートで異なり、かつ PTP シートに示されている使用期限が 2013 年 8 月であり購入時に既に期限切れであった (Figure 1-4)。さらに、一部の偽造サンプルでは、外箱に目立った損傷はないものの PTP シートが破れていた (Figure 1-5)。バラの 2 サンプルとボックスタイプの 14 サンプルは、中国語で書かれたシアリスではない別の製品の箱に入っていた (Figure 1-6)。また、サンプル No. 42 は、ロット番号と有効期限が PTP シートから切り取られており、切り取ったロット番号と有効期限が説明書にコピーされていた。

#### 3-11-2. 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、縦、横、厚み、重量の全てにおいて、真正品と偽造品には有意差が認められた。(student's t-test,  $p < 0.01$ , Table 1-4)。

真正品について、縦、横、重量は正規品との差異が認められなかったが、厚みは有意

差が認められた。厚みは、全ての真正品において正規品と比較して小さかった。偽造品について、厚みは正規品との差異が認められなかったが、縦、横、重量は有意差が認められた。縦と横は、全ての偽造品において正規品と比べて大きかった。しかし、正規品との差異が 1%程度の偽造品も存在した。

### 3-11-3. 錠剤表面の観察

金属顕微鏡を用いてシアリス錠の錠剤表面を 500 倍および 200 倍拡大下で観察した結果、正規品と真正品では均一な着色が観察され、偽造品の一部では斑点状の不均一な着色が認められた。また、未承認規格の偽造品において、輝いているサンプルが確認された (Figure 1-7-1, 1-7-2, 1-7-3)。

### 3-11-4. 錠剤表面の色差測定

色差は、 $\Delta E^*ab = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$  の値により表される。正規品と真正品の  $\Delta E^*ab$  は 0.78~1.34 で、正規品と偽造品の  $\Delta E^*ab$  は 0.59~6.83 であった。(Annex 1-6, Figure 1-8)。直接並べて比較しない限り、サンプルの色の違いは視覚的には判断できなかった

## 3-12. 分光分析

### 3-12-1. ラマン散乱分光分析

トリプル・レーザラマン分光測定装置を用いて、錠剤表面のラマン散乱を測定した結果、正規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、正規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。また、蛍光によりピークが検出できない偽造品も存在した (Figure 1-9)。

ポータブルラマン散乱分光計を用いて、錠剤表面のラマン散乱を測定した結果、正規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、正規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。ラマンスペクトルの PCA スコアプロットでは、サンプルが 5 つのグループに分類されたため、グループごとにスペクトルを示す (Figure 1-10)。PCA スコアプロットでは、第 1 主成分 (PC-1) と第 2 主成分 (PC-2) のスコアが 3.0 未満の偽造サンプルは、同じグループに分類された (Figure 1-11)。正規品と真正品はスペクトルが類似しており PCA スコアプロットの重なりが大きく、同じグループに分類された。シンガポールおよび米国発送の真正品不明のサンプルは、正規品や真正品と同じグループに分類された (Figure 1-10a)。偽造品と中国発送の真正性不明品は、4 つのグループに分類された (Figure 1-10b～10e)。PC-1 および PC-2 において、グループ b はグループ a に近かった。PC-2 では、グループ a、b、c、および e の間にほぼ違いがみられなかった。

ポータブルラマン散乱分光計で得られたスペクトルの一致率を確認したところ、正規品との一致率は、真正品で 96～98%、偽造品で 62～86%、未承認規格製品で 9～87% であった。規格が異なる正規品を比較した場合、正規品 20 mg との一致率は、5 mg 製剤で 78%、10 mg 製剤で 96% だった。また、Pass/Fail テストでは、真正品、シンガポールおよび米国発送の真正性不明品は Pass であり、偽造品および中国発送の真正性不明品は Fail であった (Annex 1-7)。

### 3-12-2. 近赤外分光分析

携帯型 NIR 分光分析装置を用いて錠剤の NIR を測定した結果、正規品、真正品、シンガポールおよび米国発送の真正性不明品の NIR スペクトルに違いは認められなかった。全ての 20 mg 製剤の偽造品および中国発送の真正性不明品のピークは約 2000 nm 付

近に特徴的な極小値をもっており正規品とは異なっていた (Figure 1-12)。NIR スペクトルの PCA スコアプロットは、2 つの大きなグループに分類された (Figure 1-13)。1 つのグループは正規品、真正品、シンガポールおよび米国発送の真正性不明品であり、もう 1 つのグループは偽造品と中国発送の真正性不明品であった。PC-1 では両方のグループが完全に分離されていたが、PC-2 では同じ範囲内にあった。

### 3-13. 品質試験

含量と溶出性について、20 mg 製剤の品質試験の結果を Table 1-5 に示した。

#### 3-13-1. 有効成分の定性定量

20 mg 製剤 36 サンプル中、逆輸入により入手した 1 サンプルを除く 35 サンプルについて含量を測定した結果、真正品 9 サンプルまたは米国発送の真正性不明品 1 サンプルの 10 サンプルは品質良好であり、偽造品 23 サンプルまたは中国発送の真正性不明品 2 サンプルの 25 サンプルでは有効成分含量が過剰、不足、または検出されなかった。

正規品の有効成分含量を測定した結果、3 錠の平均含量率が 99.4%であり個別データは 99.1、98.4、100.8%であることから、品質良好の基準を満たした。真正品 9 サンプルはタダラフィルの含量が 19.5~20.2 mg であり全て品質良好であった。偽造品は全て品質不良であった。20 mg 製剤の偽造品において、12 サンプル (52.2%) はタダラフィルを含有しており、11 サンプル (47.8%) はタダラフィルを含有していなかった。偽造品の中で、1 サンプルのタダラフィルの含量は 25.6 mg であり表示含量よりも過剰であったが、その他の偽造品では 4.7~17.3 mg であり含量不足、または検出されなかった。全ての偽造品でシルデナフィル (バイアグラの有効成分) の含有が認められ、含有量は 5.0~26.9 mg、または 4 サンプルでは LOQ 以下であった。バルデナフィルは全てのサンプルで検出されなかった (Figure 1-14)。タダラフィルの定量結果を Annex 1-8、シルデナ

フィルの定量結果を Annex 1-9 に示す。

### 3-13-2. 未承認規製品の含有成分の同定

未承認規格の偽造品 9 サンプルでは、保持時間および極大吸収波長より、タダラフィル、シルデナフィルおよびバルデナフィルではない未知成分が検出された (Annex 1-8, 1-9)。これらの未知成分は、保持時間と極大吸収波長が異なるため、ジブカインおよびグリベンクラミドではなかった (Figure 1-15, 1-16)。

### 3-13-3. 薬物プロファイル分析

20 mg 製剤のうち、定性定量分析をおこなった 35 サンプルについて、薬物プロファイル分析結果を Annex 1-10 に示す。また、それぞれのスペクトルを Annex 1-11 に示す。

薬物プロファイル分析では、真正品は全て正規品と同じプロファイルであった (CP-1)。また、米国発送の真正性不明品も CP-1 であった。偽造品において、主成分であるタダラフィルの含量過剰や含量不足、また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 7 つの偽造品パターンが存在した (CP-2～CP-8)。CP-2 はタダラフィルの含量過剰かつシルデナフィルを含有していた。CP-3 はタダラフィルの含量不足かつシルデナフィルを含有していた。CP-4 はタダラフィルの含量不足かつシルデナフィルおよび未知成分を含有していた。CP-5 は、CP-4 に加えて別の未知成分を少量含有していた。CP-6 はシルデナフィルのみを含有していた。CP-7 は少量のシルデナフィルおよび未知成分を含有していた。CP-8 はシルデナフィルおよび未知成分を含有していた。

シンガポールまたは米国から発送されたサンプルは全て CP-1 であり、香港から発送されたサンプルは全て CP-6 であった。中国から発送された偽造品は CP-2～CP-5、CP-7、CP-8 のいずれかであった。

未承認規格製品 9 サンプルについて、薬物プロファイル分析結果を Annex 1-12 に示す。また、それぞれのスペクトルを Annex 1-13 に示す。未承認規格製品は 8 つの薬物プロファイルを示した (CP-9～CP-16)。

#### 3-13-4. 溶出性の確認

入手した 45 サンプルのうち、錠数不足している 8 サンプルを除く 37 サンプルについて溶出性を確認した。

正規品、真正品または米国発送の真正性不明品である 8 サンプルは 20 分以内に溶出率が 80%以上となった。真正品および米国発送の真正性不明品では、正規品と同様の挙動を示したのに対し、偽造品および中国発送の真正性不明品は異なる挙動を示した。偽造品の中でも特に中国発送の偽造品は、崩壊するまでの時間が長く溶出率が著しく低かった。また、サンプル No. 29 は崩壊後結晶化しており、溶出開始後 12 時間においても結晶が確認された (Figure 1-17)。定性試験においてタダラフィルを含有していた全 22 サンプル中、錠数不足のサンプルを除く 17 サンプルについて 45 分後の溶出率を測定した結果、真正品 7 サンプルおよび真正性不明品 1 サンプルの溶出率は 80%以上であり、偽造品 9 サンプルは溶出不良であった (Figure 1-18)。

### 4. 考察

#### 4-1. サイトの信頼性

サイト記載内容から偽造品販売サイトを特定することはできなかったが、特定商取引法や薬事法関連の記載事項を満たさないサイトが偽造品を取り扱っていることが明らかとなった (Table 1-1, 1-2)。また、住所や責任者名の記載のないサイトから購入した製品には、偽造品が存在することが明らかとなった。

クレジット会社が手続きを停止した 1 サイトについて、クレジット会社による対応が



なければトラブルに巻き込まれていた可能性がある。安易な個人輸入の利用により、情報セキュリティシステムが整備されていない環境でクレジットカードを使用し、その情報を自ら漏洩する可能性があることに注意が必要である。また、代金を振り込んだが製品が届かず返金されなかったサイトについて、インターネットを介した個人輸入では連絡手段が限られるため、今回のように連絡が取れなくなってしまった住所不特定サイトの場合返金手続きができない。このような悪質なサイトも存在することから、医薬品に限らずインターネットを介した製品の個人輸入には注意が必要であると考えられた。サイト抽出時はウェブページが存在していたが購入時には消失していたサイトや、製品を購入後振込前に在庫がないと連絡があったサイトについて、個人輸入代行サイトのウェブページの URL や在庫状況は日々更新されており、同一サイトに再度アクセスすることや連絡を取ることが難しい可能性がある。

#### 4-2. 製造国および発送国

包装に記載されていた国が、梱包された国または製造国であるかを確認することは困難であった。香港、中国、日本から発送されたサンプルは全て偽造品であり、一部のウェブサイト上には出荷国が記載されていたが、注文時にサイト上の記載からサンプルの真正性を判断することは困難であると考えられた。

#### 4-3. 購入価格

シアリス錠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ため、無作為に選んだ5つの医療機関のホームページで確認したところ、1錠あたりの価格は20mg錠で平均2134円であった。極端に価格が安い製品は偽造品か真正性不明の製品であることが明らかとなったが、価格だけで真正性を判断するのは困難であることが示唆された (Figure 1-3)。

#### 4-4. 入手製品の外観観察

錠剤のサイズおよび重量の測定は有用ではあるが、全ての偽造品を鑑別することは困難であると考えられた。金属顕微鏡による錠剤表面の観察は、一部の偽造品の異常な外観を識別するのに役立ち、汚染物質の存在が示唆された (Figure 1-7)。また、正規品と色差がわずかな偽造品も存在したことから、色差により全ての偽造品を鑑別することは困難であると考えられた (Figure 1-8)。

#### 4-5. 分光分析

ラマン散乱分析と NIR により得られたスペクトルより、ラマン散乱分光分析と NIR がシアリス錠の偽造鑑別に有用であると考えられた。また、波長の異なる 2 つの分析装置を用いてラマン散乱分光分析を行ったところ、シアリス錠のラマン散乱の検出には長波長レーザーが適していた (Figure 1-9, 1-10)。

ラマン散乱分光分析の主成分分析では、PCA スコアプロットより、真正品と偽造品が異なることだけでなく、偽造品間での分類も可能であり、PCA と組み合わせた分光分析が有用であると考えられた (Figure 1-11)。しかし、ラマンスペクトルは主に錠剤コーティング層の成分を反映しているため、有効成分の定量は不可能であると考えられた。

#### 4-6. 品質試験

20 mg 製剤について、タダラフィルを過剰に含有していた 1 サンプルでは、タダラフィルの過剰摂取による健康被害が生じる可能性がある。また、タダラフィルの含量が不足していた 11 サンプルおよびタダラフィルを含有していなかった 13 サンプルでは、期待する効果を得られないと考えられる。全ての 20 mg 製剤の偽造品で確認されたシルデナフィルの含量は、1 日あたりのシルデナフィル投与量である 25~50 mg を超えていな

かったが、当該製品を服用した際には、シルデナフィルによる作用が生じる可能性があると考えられた（バイアグラ錠およびODフィルム添付文書，第20版）。これまでに厚生労働省により報告されている国内で発見された偽造シアリス錠もシルデナフィルを含有していたことから、シルデナフィルを含有する偽造シアリスの国内流入が懸念される（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）。また、本研究ではグリベンクラミドを含有する偽造シアリスは存在しなかった（出雲ら，2011）。

薬物プロファイル分析では、20 mg 製剤は、正規品を含めて8パターンに分類され、市場に流通する偽造品は1種類ではないことが明らかとなった。タダラフィルを含まずシルデナフィルを含有する偽造品において、以前の研究（木村ら，2011）で入手したシルデナフィル製剤と同一のプロファイルをもつサンプルは存在しなかった。

また、中国発送の偽造品の崩壊性は非常に低く、タダラフィルが含まれているかどうかに関わらず望ましい効果は得られないと考えられた。未承認規格製剤について、タダラフィルを含有していなかったことから、期待する効果を得られないと考えられた。

#### 4-7. 本研究の限界と今後の課題

本研究では、抽出条件に基づいて選択された日本語のインターネットサイトのみからサンプルを購入した。よってサンプル数は限られており、他の言語を含めた全てのインターネットサイトにはより多くの偽造品が存在する可能性がある。また、1サンプルあたりの購入錠数が限られており、局方に記載の含量均一性試験や溶出試験を実施できなかった。

20 mg 製剤の偽造品にはシルデナフィルが含まれることが明らかとなったが、未承認規格製品に含まれていた未知成分の同定には至らず、更なる検討が必要である。

#### 5. 結論

インターネット上には、異成分を含有する偽造シアリス錠や世界未承認規格製品が流通していることが明らかとなった。偽造シアリスの検出において、錠剤のサイズ、重量および色の確認は有用ではあるが、全ての偽造品を検出することは困難であった。ラマン散乱分光分析や近赤外分光分析による非破壊分析は、偽造品のより簡易かつ迅速な検出が可能であるが、定量には不向きであった。品質試験は破壊的分析であるが、偽造品が検出できるだけでなく、異成分の同定や定量、偽造品の流通経路の解明等に役立つ可能性が示唆された。

Table

Table 1-1. 個人輸入代行サイトの特定商取引法の記載事項 (n = 25 サイト)

サイト記載事項	サイト数 (%)
代表者氏名又は責任者氏名	6 (24.0)
事業者名称又は氏名	11 (44.0)
住所	8 (32.0)
電話番号	14 (56.0)
販売価格	25 (100.0)
送料	23 (92.0)
代金の支払時期	9 (36.0)
製品の引渡時期	23 (92.0)
代金の支払方法	24 (96.0)
返品の特約に関する事項	24 (96.0)

Table 1-2. 個人輸入代行サイトの薬事法関連の記載事項 (n = 25 サイト)

サイト記載事項	サイト数 (%)
医師や薬剤師への相談を推奨する記載	14 (56.0)
個人輸入に関する記載	14 (56.0)
購入数量の制限に関する記載	14 (56.0)
製品名	25 (100.0)
製品の写真	20 (80.0)
用法用量	18 (72.0)
効能効果	24 (96.0)
副作用	17 (68.0)

Table 1-3. 代金振込先が同一であったサイト

振込先	サイト番号	サイト総数
振込先 1	サイト 3	7
	サイト 4	
	サイト 7	
	サイト 8	
	サイト 9	
	サイト 16	
	サイト 18	
振込先 2	サイト 13	3
	サイト 14	
	サイト 17	
振込先 3	サイト 23	2
	サイト 24	

Table 1-4. 20 mg 製剤の錠剤の大きさ

	正規品	真正品	偽造品
縦 (mm)	$7.53 \pm 0.0021$	$7.54 \pm 0.018$	$7.83 \pm 0.049$
横 (mm)	$12.26 \pm 0.016$	$12.28 \pm 0.014$	$12.81 \pm 0.13$
厚み (mm)	$5.13 \pm 0.023$	$4.85 \pm 0.029$	$5.31 \pm 0.32$
重量 (g)	$0.36 \pm 0.0031$	$0.36 \pm 0.0025$	$0.40 \pm 0.027$

Table 1-5. 20 mg 製剤の品質試験の結果 (1/2)

Sample No.	Quantity			Dissolution
	Tadalafil (mg)	Sildenafil (mg)	Vardenafil (mg)	溶出開始後 45 分の Tadalafil (mg)
正規品	19.8 ± 0.26	ND	ND	20.4
1	19.8 ± 0.20	ND	ND	20.6
2	19.8 ± 0.19	ND	ND	20.8
3	ND	5.1 ± 0.10	ND	ND
4	ND	5.2 ± 0.07	ND	ND
5	19.5 ± 0.32	ND	ND	21.0
6	20.2 (n = 1)	ND (n = 1)	ND	NT
7	19.7 ± 0.07	ND	ND	21.5
8	ND	5.2 ± 0.12	ND	ND
9	ND	5.3 ± 0.13	ND	ND
10	ND	5.1 ± 0.13	ND	ND
11	ND	5.0 ± 0.13	ND	ND
12	19.5 ± 0.13	ND	ND	19.5
13	19.9 (n = 1)	ND (n = 1)	ND	NT
14	20.1 ± 0.21	ND	ND	21.3
15	19.5 ± 0.12	ND	ND	20.4
16	8.9 ± 0.23	21.5 ± 0.50	ND	1.4
17	6.4 ± 2.19	23.4 ± 0.38	ND	3.3
18	6.1 ± 1.85	22.7 ± 1.56	ND	2.8
19	ND	26.9 ± 3.05	ND	ND
20	ND	38.2 ± 2.49	ND	ND

ND; not detected, NT; not tested, LOQ; limit of quantitation

Table 1-5. 20 mg 製剤の品質試験の結果 (2/2)

Sample No.	Quantity			Dissolution
	Tadalafil (mg)	Sildenafil (mg)	Vardenafil (mg)	溶出開始後 45 分の Tadalafil (mg)
21	7.4 ± 1.97	22.3 ± 1.20	ND	2.3
22	ND	38.5 ± 2.13	ND	ND
23	ND	5.2 ± 0.12	ND	ND
24	ND	5.3 ± 0.05	ND	ND
25	25.6 (n = 1)	< LOQ (n = 1)	ND	NT
26	16.4 (n = 1)	< LOQ (n = 1)	ND	NT
27	ND	< LOQ	ND	NT
28	8.6 (n = 1)	20.8 (n = 1)	ND	NT
29	17.3 ± 2.33	< LOQ	ND	3.8
30	4.7 ± 0.25	23.7 ± 0.93	ND	3.0
31	ND	5.3 ± 0.03	ND	ND
32	19.7 ± 0.07	ND	ND	22.1
42	NT	NT	NT	NT
43	8.5 ± 0.69	20.2 ± 1.54	ND	2.6
44	9.2 ± 0.05	22.3 ± 0.26	ND	1.5
45	9.0 ± 0.32	21.6 ± 1.25	ND	1.5

ND; not detected, NT; not tested, LOQ; limit of quantitation



Figure

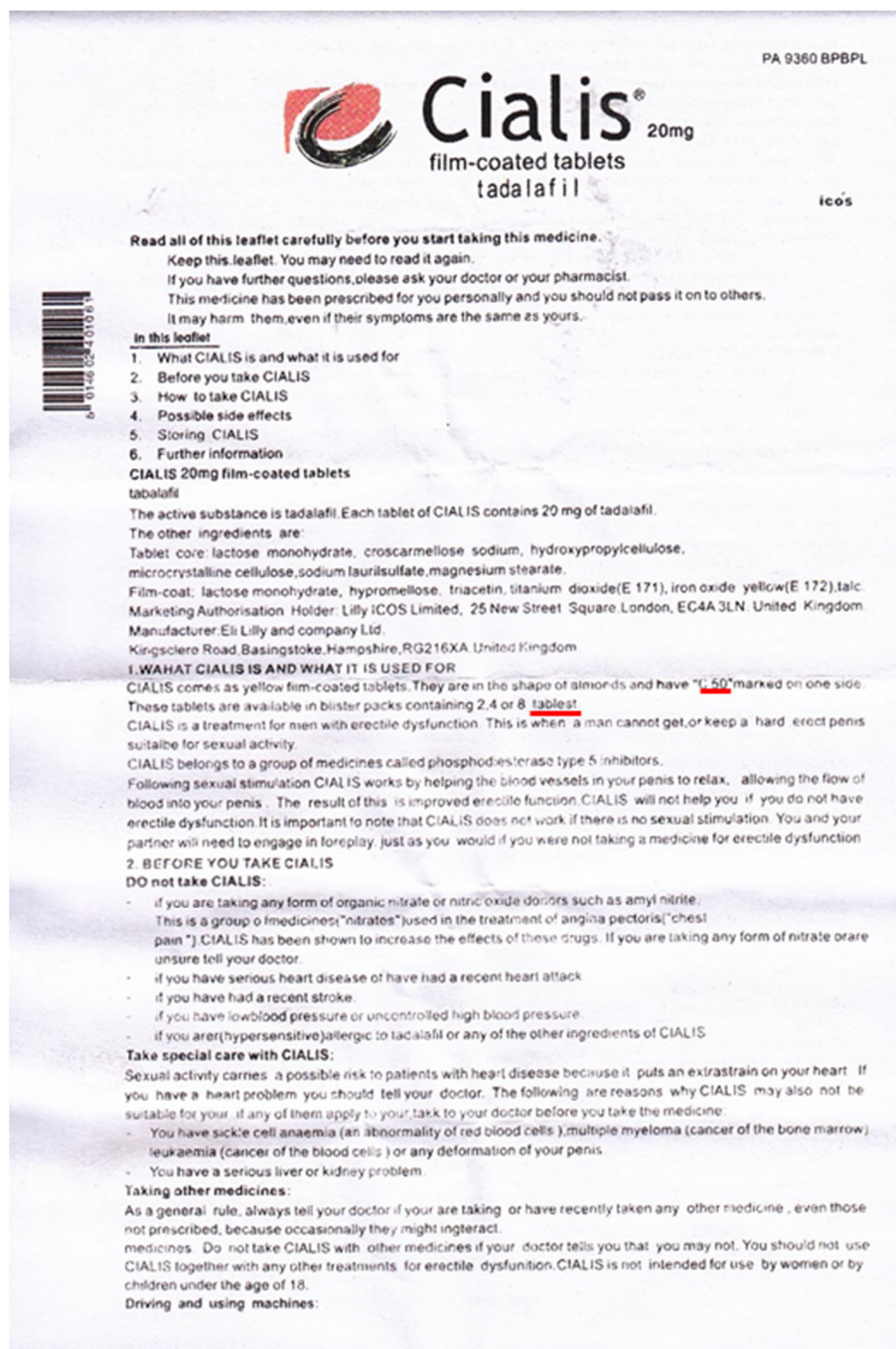


Figure 1-1-1-1. ボックスタイプ 3 の説明書の表面（サンプル No. 29, 偽造品）  
赤線；錠剤の刻印が C 20 であるのに対し、説明書には刻印が C 50 と記載されていた。  
また英語のスペルミスと思われる記載が存在した。

AS dizziness has been reported in men taking CIALIS in clinical studies, you should be aware of how you react to CIALIS before you drive or operate machinery.

**Information for men intolerant of lactose, one of the ingredients of CIALIS:**

CIALIS contains lactose and should not be taken by patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

**3. HOW TO TAKE CIALIS**

Always take CIALIS exactly as your doctor has instructed you. You should check with your doctor or pharmacist if you are unsure. The recommended starting dose is one 10 mg. tablet before sexual activity. If the effect of this dose is too weak, your doctor may increase the dose to 20 mg. CIALIS tablets are for oral use. Swallow the whole with some water. You may take CIALIS with or without food. You may take a CIALIS tablet at any point in time from 30 minutes to 12 hours before sexual activity. CIALIS may still be effective up to 24 hours after taking the tablet. It is important to note that CIALIS does not work if there is no sexual stimulation. You and your partner will need to engage in foreplay just as you would if you were not taking a medicine for erectile dysfunction. You should NOT take CIALIS more than once a day. Daily use of CIALIS is strongly discouraged.

If you take more CIALIS than you should:

Tell your doctor.

**4. POSSIBLE SIDE EFFECTS**

Like all medicines, CIALIS can have side effects. These effects are normally mild to moderate in nature. The most common undesirable effects are headache and indigestion. Less commonly reported side effects are back pain, muscle aches, nasal congestion, facial flushing, and dizziness.

Uncommon effects are swelling of the eyelids, eye pain and red eyes. If you have any of these side effects and they are troublesome, severe, or do not go away, tell your doctor. Allergic reactions (including skin rashes) could occur. In rare instances it is possible that a prolonged and possibly painful erection may occur after taking CIALIS. If you have such an erection, which lasts continuously for more than 4 hours, you should contact a doctor immediately. In case of chest pain occurring during or after sexual activity you should NOT use nitrates but you should seek immediate medical assistance. If you notice any side effects not mentioned in this leaflet, please inform your doctor or pharmacist.

Heart attack, stroke, and irregular heart beats have been reported rarely in men taking CIALIS.

Most, but not all of these men had known heart problems before taking this medicine. It is not possible to determine whether these events were directly related to CIALIS.

Effects were seen in one animal species that might indicate impairment of fertility. Subsequent studies in man suggest that this effect is unlikely in humans.

**5. STORING CIALIS**

Keep out of the reach and sight of children.

Store in the original package.

Do not use after the expiry date stated on the carton and blister.

**6. FURTHER INFORMATION**

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

**België/Belgique/Beigien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Étuve 52/1,  
Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tel: +32-(0)2548 84 84

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
2800 Lyngby  
Tlf: +45-45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Saalburgstrasse 153  
D-61350 Bad Homburg  
Tel: +49-(6)6172 273 2222

**Ελλάδα**

φ ΑΡΜΑΖΕΡΒ-ΛΙΑΛΥΑΕΒΕ  
15 χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαυρίου  
GR-14564 Κηφισιά

Τηλ: +30-(0)10 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Avda de la Industria 30  
E-28106 Alcobendas (Madrid)  
Tel: 91 663 5000

**France**

Lilly France S.A.S  
13, rue Pages  
F-92158 Suresnes Cedex

Tel: +33-(0)155 49 34 34

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland)  
Limited  
Hyde House, 65 Adelaide  
Road  
Dublin 2, Republic of Ireland  
Tel: +353-(0)16614377

**Island**

Eli Lilly Danmark A/S  
Útibú á Íslandi, Brautarholti 28  
Is-105 Reykjavík  
Tel: +354 520 3400

**Italia**

Eli Lilly Italia S.P.A.  
Via Gramsci 73/733  
I-50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel: +39-005 42571

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Étuve 52/1,  
Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tel: +32-(0)2548 84 84

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5,  
NL-3991 RA Houten  
Tel: +31-(0)30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Postboks 6090 Etterstad

N-0601 Oslo

Tlf: +47 22 88 1800

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Barichgasse 40-20  
A-1030 Wien  
Tel: +43-(0)1711 780

**Portugal**

Lilly Farma produtos  
Farmaceuticos, Lda  
Rua Dr. Antonio Loureiro  
Borges  
4-Piso 3, Arpaiz Parque -

**Miraflores**

P-1495-131 Alges  
Tel: +351-21-4126600

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
P.O. Box 16  
FIN-01641 Vantaa/Vanda  
Pun/Tel: +358-(0)985 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Box 30037  
S-104 25 Stockholm  
Tel: +46-(08)737 8800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Lilly House, Priestley Road  
Basingstoke Hants  
RG24 9NL-UK  
Tel: +44(0)1256 315999


EXP: 3 MAY 2017

PA 9360 BPBPL

Figure 1-1-1-2. ボックスタイプ 3 の説明書の裏面（サンプル No. 29, 偽造品）  
赤線; 英語のスペルミスと思われる記載が存在した。



PA 9360 BPBPL



**Cialis® 20 mg**  
film-coated tablets  
tadalafil

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.**  
Keep this leaflet. You may need to read it again.  
If you have further questions, please ask your doctor or your pharmacist.  
This medicine has been prescribed for you personally and you should not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.

**In this leaflet:**

1. What CIALIS is and what it is used for
2. Before you take CIALIS
3. How to take CIALIS
4. Possible side effects
5. Storing CIALIS
6. Further information

**CIALIS 20 mg film-coated tablets**  
tadalafil

The active substance is tadalafil. Each tablet of CIALIS contains 20 mg of tadalafil.  
The other ingredients are:  
Tablet core: lactose monohydrate, croscarmellose sodium, hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose, sodium laurilsulfate, magnesium stearate.  
Film-coat: lactose monohydrate, hypromellose, triacetin, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172), talc.

Marketing Authorisation Holder: Lilly ICOS Limited, 25 New Street Square, London, EC4A 3LN, United Kingdom.  
Manufacturer: Eli Lilly and Company Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA, United Kingdom.

**1. WHAT CIALIS IS AND WHAT IT IS USED FOR**  
CIALIS comes as yellow film-coated tablets. They are in the shape of almonds and have "C 20" marked on one side. These tablets are available in blister packs containing 2, 4 or 8 tablets.  
CIALIS is a treatment for men with erectile dysfunction. This is when a man cannot get, or keep a hard, erect penis suitable for sexual activity.  
CIALIS belongs to a group of medicines called phosphodiesterase type 5 inhibitors. Following sexual stimulation CIALIS works by helping the blood vessels in your penis to relax, allowing the flow of blood into your penis. The result of this is improved erectile function. CIALIS will not help you if you do not have erectile dysfunction. It is important to note that CIALIS does not work if there is no sexual stimulation. You and your partner will need to engage in foreplay, just as you would if you were not taking a medicine for erectile dysfunction.

**2. BEFORE YOU TAKE CIALIS**  
**Do not take CIALIS:**

- if you are taking any form of organic nitrate or nitric oxide donors such as amyl nitrite. This is a group of medicines ("nitrates") used in the treatment of angina pectoris ("chest pain"). CIALIS has been shown to increase the effects of these drugs. If you are taking any form of nitrate or are unsure tell your doctor.
- if you have serious heart disease or have had a recent heart attack.
- if you have had a recent stroke.
- if you have low blood pressure or uncontrolled high blood pressure.
- if you are (hypersensitive) allergic to tadalafil or any of the other ingredients of CIALIS.

**Take special care with CIALIS:**  
Sexual activity carries a possible risk to patients with heart disease because it puts an extra strain on your heart. If you have a heart problem you should tell your doctor. The following are reasons why CIALIS may also not be suitable for you, if any of them apply to you, talk to your doctor before you take the medicine:

- You have sickle cell anaemia (an abnormality of red blood cells), multiple myeloma (cancer of the bone marrow), leukaemia (cancer of the blood cells) or any deformation of your penis.
- You have a serious liver or kidney problem.

**Taking other medicines:**  
As a general rule, always tell your doctor if you are taking or have recently taken any other medicine, even those not prescribed, because occasionally they might interact. This is particularly important if you are treated with nitrates as you should not take CIALIS if you are taking these medicines. Do not take CIALIS with other medicines if your doctor tells you that you may not.  
You should not use CIALIS together with any other treatments for erectile dysfunction.  
CIALIS is not intended for use by women or by children under the age of 18.  
**Driving and using machines:**  
As dizziness has been reported in men taking CIALIS in clinical studies, you should be aware of how you react to CIALIS before you drive or operate machinery.

**Information for men intolerant of lactose, one of the ingredients of CIALIS:**  
CIALIS contains lactose and should not be taken by patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

### 3. HOW TO TAKE CIALIS

Always take CIALIS exactly as your doctor has instructed you. You should check with your doctor or pharmacist if you are unsure.

The recommended starting dose is one 10 mg tablet before sexual activity. If the effect of this dose is too weak your doctor may increase the dose to 20 mg. CIALIS tablets are for oral use. Swallow the tablet whole with some water. You may take CIALIS with or without food.

You may take a CIALIS tablet at any point in time from 30 minutes to 12 hours before sexual activity. CIALIS may still be effective up to 24 hours after taking the tablet. It is important to note that CIALIS does not work if there is no sexual stimulation. You and your partner will need to engage in foreplay, just as you would if you were not taking a medicine for erectile dysfunction.

You should NOT take CIALIS more than once a day. Daily use of CIALIS is strongly discouraged.

**If you take more CIALIS than you should:**

Tell your doctor.

### 4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, CIALIS can have side effects. These effects are normally mild to moderate in nature.

The most common undesirable effects are headache and indigestion. Less commonly reported side effects are back pain, muscle aches, nasal congestion, facial flushing and dizziness. Uncommon effects are swelling of the eyelids, eye pain and red eyes.

If you have any of these side effects and they are troublesome, severe, or do not go away, tell your doctor.

Allergic reactions (including skin rashes) could occur.

In rare instances it is possible that a prolonged and possibly painful erection may occur after taking CIALIS. If you have such an erection, which lasts continuously for more than 4 hours, you should contact a doctor immediately.

In case of chest pain occurring during or after sexual activity you should NOT use nitrates but you should seek immediate medical assistance.

If you notice any side effects not mentioned in this leaflet, please inform your doctor or pharmacist.

Heart attack, stroke, and irregular heart beats have been reported rarely in men taking CIALIS. Most, but not all of these men had known heart problems before taking this medicine. It is not possible to determine whether these events were directly related to CIALIS.

Effects were seen in one animal species that might indicate impairment of fertility. Subsequent studies in man suggest that this effect is unlikely in humans.

### 5. STORING CIALIS

Keep out of the reach and sight of children.

Store in the original package.

Do not use after the expiry date stated on the carton and blister.

### 6. FURTHER INFORMATION

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

<b>België/Belgique/Belgien</b> Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Écluse 52/1, Stofstraat B-1000 Bruxelles, Brussel Tel: + 32 (0) 2 548 84 84	<b>Ireland</b> Eli Lilly and Company (Ireland) Limited Hyde House, 65 Adelaide Road Dublin 2, Republic of Ireland Tel: + 353 (0) 1 661 4377	<b>Österreich</b> Eli Lilly Ges. m.b.H. Berggasse 40-42 A-1030 Wien Tel: + 43 (0) 1 711 780
<b>Danmark</b> Eli Lilly Danmark A/S Nybøllesvej 110 2800 Lyngby Tlf: + 45 45 26 60 00	<b>Island</b> Eli Lilly Danmark A/S Úlfar á Íslandi, Brautarhöfði 28 IS-105 Reykjavík Tel: + 354 520 3400	<b>Portugal</b> Lilly Farmos Produtos Farmaceuticos, Lda Rua Dr. Antonio Loureiro Borges 4.º Piso 3.ª Arruallique - Miraflores P-1495-131 Alentejo Tel: + 351 21 4126600
<b>Deutschland</b> Lilly Deutschland GmbH Saarbrückenstrasse 153 D-61350 Bad Homburg Tel: + 49 (0) 6172 273 2222	<b>Italia</b> Eli Lilly Italia S.p.A. Via Gramsci 73/733 I-50019 Sesto Fiorentino (FI) Tel: + 39 055 42571	<b>Suomi/Finland</b> Oy Eli Lilly Finland Ab PL 16 / Box 16 FIN-01641 Vantaa / Vanda Puh/Tel: + 358 (0) 9 85 45 250
<b>Ελλάδα</b> GAPMAZEPE-ALFA A.E.B.E. 15 <sup>ο</sup> Χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Αχαρνών Αχαρνών GR-145 64 Κηφισός Τηλ: + 30 (0) 10 629 4600	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Écluse 52/1, Stofstraat B-1000 Bruxelles, Brussel Tel: + 32 (0) 2 548 84 84	<b>Sverige</b> Eli Lilly Sweden AB Box 30037 S-104 25 Stockholm Tel: + 46 (08) 737 88 00
<b>España</b> Lilly S.A. Avda. de la Industria, 30 E-28106 Alcobendas (Madrid) Tel: 91 663 50 00	<b>Nederland</b> Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 NL-3991 RA Houten Tel: + 31 (0) 30 80 25 800	<b>United Kingdom</b> Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Prestley Road Basingstoke, Hants RG24 9NL, UK Tel: + 44 (0) 1256 315999
<b>France</b> Lilly France S.A.S. 13, rue Pages F-92158 Suresnes Cedex Tel: +33 (0) 1 55 49 34 34	<b>Norge</b> Eli Lilly Norge A.S. Postboks 6090 Etterstad N-0601 Oslo Tel: + 47 22 88 18 00	

This leaflet was last approved on November 2005

PA 9360 BPBPL

Figure 1-1-2. ボックスタイプ 4 の説明書 (サンプル No. 30, 偽造品)  
赤線; 英語のスペルミスと思われる記載が存在した。

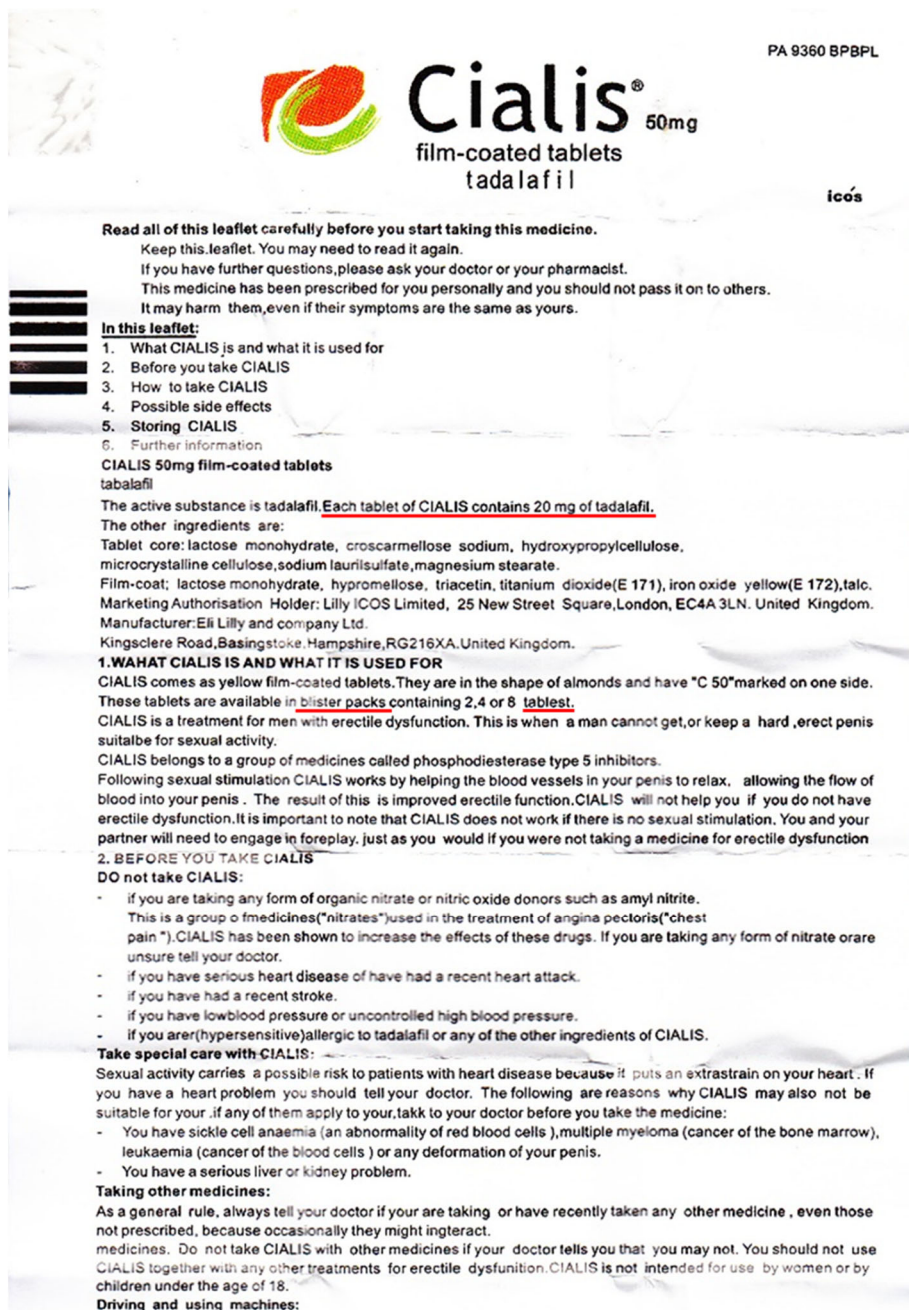


Figure 1-1-3-1. ボトルタイプ 1 (50 mg 製剤) の説明書の表面 (サンプル No. 39, 偽造品)  
 赤線; 50 mg 製剤であるが説明書にはタダラフィルを 20 mg 含有すると記載されていた。  
 ボトル製剤であるが、blister packs と記載されていた。また英語のスペルミスと思われる  
 記載が存在した。



AS dizziness has been reported in men taking CIALIS in clinical studies, you should be aware of how you react to CIALIS before you drive or operate machinery.

**Information for men intolerant of lactose, one of the ingredients of CIALIS:**

CIALIS contains lactose and should not be taken by patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

**3. HOW TO TAKE CIALIS**

Always take CIALIS exactly as your doctor has instructed you. You should check with your doctor or pharmacist if you are unsure. The recommended starting dose is one 10 mg. tablet before sexual activity. If the effect of this dose is too weak your doctor may increase the dose to 20 mg. CIALIS tablets are for oral use. Swallow the whole with some water. You may take CIALIS with or without food. You may take a CIALIS tablet at any point in time from 30 minutes to 12 hours before sexual activity. CIALIS may still be effective up to 24 hours after taking the tablet. It is important to note that CIALIS does not work if there is no sexual stimulation. You and your partner will need to engage in foreplay just as you would if you were not taking a medicine for erectile dysfunction. You should NOT take CIALIS more than once a day. Daily use of CIALIS is strongly discouraged.

If you take more CIALIS than you should:

Tell your doctor.

**4. POSSIBLE SIDE EFFECTS**

Like all medicines, CIALIS can have side effects. These effects are normally mild to moderate in nature. The most common undesirable effects are headache and indigestion. Less commonly reported side effects are back pain, muscle aches, nasal congestion, facial flushing, and dizziness.

Uncommon effects are swelling of the eyelids, eye pain and red eyes. If you have any of these side effects and they are troublesome, severe, or do not go away, tell your doctor. Allergic reactions (including skin rashes) could occur in rare instances. It is possible that a prolonged and possibly painful erection may occur after taking CIALIS. If you have such an erection, which lasts continuously for more than 4 hours, you should contact a doctor immediately. In case of chest pain occurring during or after sexual activity you should NOT use nitrates but you should seek immediate medical assistance. If you notice any side effects not mentioned in this leaflet, please inform your doctor or pharmacist.

Heart attack, stroke, and irregular heart beats have been reported rarely in men taking CIALIS.

Most, but not all of these men had known heart problems before taking this medicine. It is not possible to determine whether these events were directly related to CIALIS.

Effects were seen in one animal species that might indicate impairment of fertility. Subsequent studies in man suggest that this effect is unlikely in humans.

**5. STORING CIALIS**

Keep out of the reach and sight of children.

Store in the original package.

Do not use after the expiry date stated on the carton and blister.

**6. FURTHER INFORMATION**

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Étuve 52/1,  
Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles/Brussel  
Tel: +32-(0)2548 84 84

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
2800 Lyngby  
Tlf: +45-45 26 80 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Saaßburgstrasse 153  
D-61350 Bad Homburg  
Tel: +49-(6)6172 273 2222

**Ελλάδα**

APMAZEPS - ΑΙΑ ΑΥΑ ΕΒΕ  
15 Χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-  
Αδελφών  
GR-145 64 Κηφισιά  
Τηλ: +30-(0)10 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria 30  
E-28106 Alcobendas (Madrid)  
Tel: 91 663 5000

**France**

Lilly France S.A.S  
13, rue Pagès  
F-92158 Suresnes cedex

Tel: +33-(0)155 49 34 34

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland)  
Limited  
Hyde House, 65 Adelaide  
Road

Dublin 2, Republic of Ireland

Tel: +353-(0)16614377

**Island**

Eli Lilly Danmark A/S  
Útibú á Íslandi, Brautarholti 28  
Is-105 Reykjavík  
Tel: +354 520 3400

**Italia**

Eli Lilly Italia S.P.A.  
Via Gramsci 73/733  
I-50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel: +39-055 42571

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Étuve 52/1,  
Stoofstraat

B-1000 Bruxelles/Brussel

Tel: +32-(0)2548 84 84

**Nederland**

Eli Lilly Nedriand B.V.  
Grootslag 1-5,  
NL-3991 RA Houten

Tel: +31-(0)30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Postboks 6090 Etterstad

N-0601 Oslo

Tlf: +47 22 88 1800

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Barichgasse 40-20  
A-1030 Wien  
Tel: +43-(0)1711 780

**Portugal**

Lilly Farma produtos  
Farmaceuticos, Lda  
Rua Dr. Antonio Loureiro  
Borges

4-Piso 3, Arpuiparque -

Miraflores

P-1495-131 Alges

Tel: +351-21-4126600

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab

PL 16/ Box 16

FIN-01641 Vantaa/Vanda

Puh/Tel: +358-(0)985 45 250

**Sverige**

zEli Lilly Sweden AB

Box 30037

S-104 25 Stockholm

Tel: +46-(08)737 8800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Lilly House, Priestley Road  
Basingstoke Hants  
RG24 9NL -UK  
Tel: +44(0)1256 315999

MFG DATE: 2013.01.21

EXP: 3years

PA 9360 BPBPL

Figure 1-1-3-2. ボトルタイプ 1 (50 mg 製剤) の説明書の裏面 (サンプル No. 39, 偽造品)  
赤線; 英語のスペルミスと思われる記載が存在した。

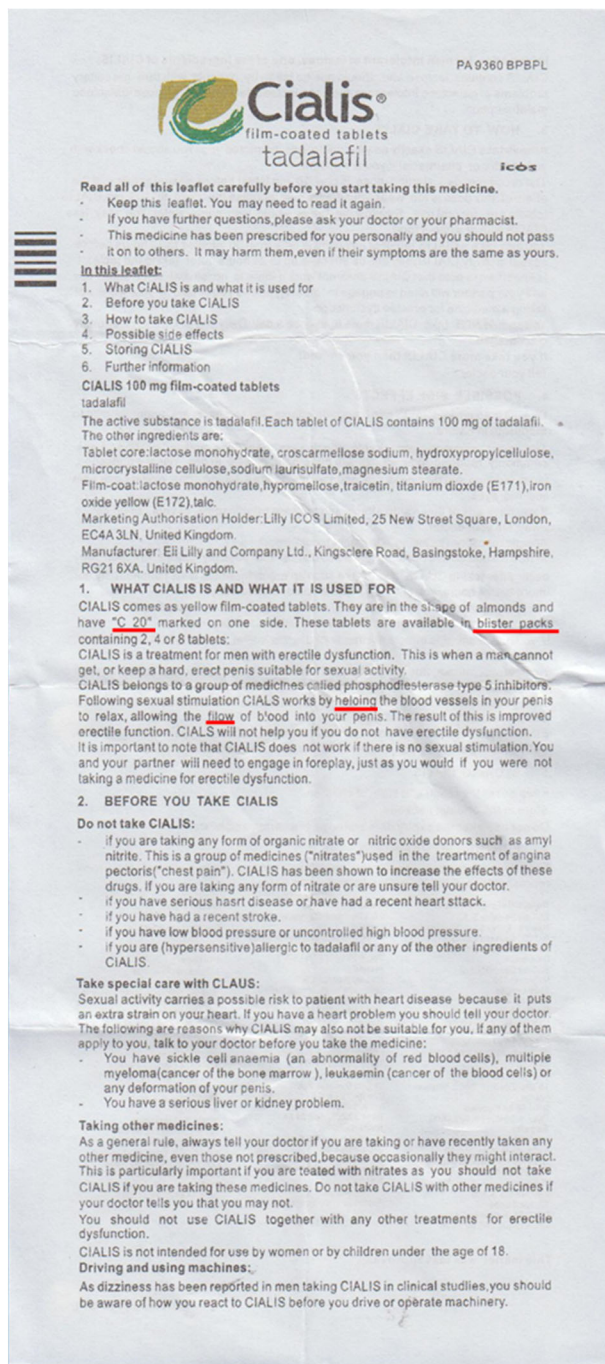


Figure 1-1-4-1. ボトルタイプ 1（100 mg 製剤）の説明書の表面（サンプル No. 33, 偽造品）

赤線; 錠剤の刻印が C 100 であるのに対し、説明書には刻印が C 20 と記載されていた。ボトル製剤であるが、blister packs と記載されていた。また英語のスペルミスと思われる記載が存在した。



Information for men intolerant of lactose, one of the ingredients of CIALIS:  
CIALIS contains lactose and should not be taken by patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

### 3. HOW TO TAKE CIALIS

Always take CIALIS exactly as your doctor has instructed you. You should check with your doctor or pharmacist if you are unsure.  
The recommended starting dose is one 10 mg tablet before sexual activity. If the effect of this dose is too weak your doctor may increase the dose to 100 mg. CIALIS tablets are for oral use. Swallow the tablet whole with some water. You may take CIALIS with or without food.

You may take a CIALIS tablet at any point in time from 30 minutes to 12 hours before sexual activity. CIALIS may still be effective up to 24 hours after taking the tablet. It is important to note that CIALIS does not work if there is no sexual stimulation. You and your partner will need to engage in foreplay, just as you would if you were not taking a medicine for erectile dysfunction.

You should NOT take CIALIS more than once a day. Daily use of CIALIS is strongly discouraged.

If you take more CIALIS than you should:

Tell your doctor.

### 4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, CIALIS can have side effects. These effects are normally mild to moderate in nature.

The most common undesirable effects are headache and indigestion. Less commonly reported side effects are back pain, muscle aches, nasal congestion, facial flushing and dizziness. Uncommon effects are swelling of the eyelids, eye pain and red eyes.

If you have any of these side effects and they are troublesome, severe, or do not go away, tell your doctor.

Allergic reactions (including skin rashes) could occur.

In rare instances it is possible that a prolonged and possibly painful erection may occur after taking CIALIS. If you have such an erection, which lasts continuously for more than 4 hours, you should contact a doctor immediately.

In case of chest pain occurring during or after sexual activity you should NOT use nitrates but you should seek immediate medical assistance.

If you notice any side effects not mentioned in this leaflet, please inform your doctor or pharmacist.

Heart attack, stroke, and irregular heart beats have been reported rarely in men taking CIALIS. Most, but not all of these men had known heart problems before taking this medicine. It is not possible to determine whether these events were directly related to CIALIS.

Effects were seen in one animal species that might indicate impairment of fertility. Subsequent studies in man suggest that this effect is unlikely in humans.

### 5. STORING CIALIS

Keep out of the reach and sight of children.

Store in the original package.

Do not use after the expiry date stated on the carton and blister.

### 6. FURTHER INFORMATION

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

#### België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Écluse 52/1, Stooftstraat  
B-1000 Bruxelles/Brussel

Tel: +32-(0)2 548 84 84

#### Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Nybølvej 110

2800 Lyngby

Tlf: +45-45 26 60 00

#### Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Saaleburgerstrasse 152

D-61350 Bad Homburg

Tel: +49-(0) 6172 723 2222

#### Ελλάδα

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ ΕΙΣΑΓΩΓΩΝ

15<sup>η</sup> οχμ. Ελευθερίας Οδού Αθήνα

Τηλ: +30-(0) 10 629 4600

#### España

Lilly S.A.

Avda. de la Industria, 30

E-28106 Alcobendas (Madrid)

Tel: 91 663 50 00

#### France

Lilly France S.A.S.

13, rue Papillon

F-92158 Suresnes Cedex

Tel: +33-(0) 1 55 49 34 34

#### Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland)

Limited

Hyde House, 65 Adelaide Road

Dublin 2, Republic of Ireland

Tel: +353-(0) 1 661 4377

#### Island

Eli Lilly Denmark A/S

Úbúð á Islandi, Brútarholi 28

IS-105 Reykjavík

Tel: +354 520 3400

#### Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Via Gramsci 731/733

I-50019 Sesto Fiorentino (FI)

Tel: +39-055 42571

#### Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A.

Rue de l'Écluse 52/1, Stooftstraat

B-1000 Bruxelles/Brussel

Tel: +32-(0)2 548 84 84

#### Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5

NL-3991 RA Houten

Tel: +31-(0) 30 80 25 800

#### Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Postboks 6090 Etterstad

N-0601 Oslo

Tlf: +47 22 88 18 00

#### Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.

Barichgasse 40-42

A-1030 Wien

Tel: +43-(0) 1 7 11 780

#### Portugal

Lilly Farm Produtos

Farmacêuticos, Lda

Rua Dr. António Loureiro Borges

4-Piso 3, Arquiparque - Miraflores

P-1495-131 Alges

Tel: +351-21-4126600

#### Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

PL 16 / Box 16

FIN-01541 Vantaa / Vanda

Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

#### Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Box 30037

S-104 25 Stockholm

Tel: +46-(08) 737 88 00

#### United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Lilly House, Priestley Road

Basingstoke, Hants

RG24 9NL - UK

Tel: +44 (0)1256 315999

This leaflet was last approved

PA9360 BPL

Figure 1-1-4-2. ボトルタイプ 1 (100 mg 製剤) の説明書の裏面 (サンプル No. 33, 偽造品)

赤線; 100 mg へ増量するという不適切と思われる記載と、英語のスペルミスと思われる記載が存在した。



Figure 1-1-5. ボトルタイプ 1（100 mg 製剤）の説明書（サンプル No. 38, 偽造品）  
 赤線；錠剤の刻印が C 100 であるのに対し、説明書には刻印が C 50 と記載されていた。  
 また英語のスペルミスおよび文法が正しくないと思われる記載が存在した。



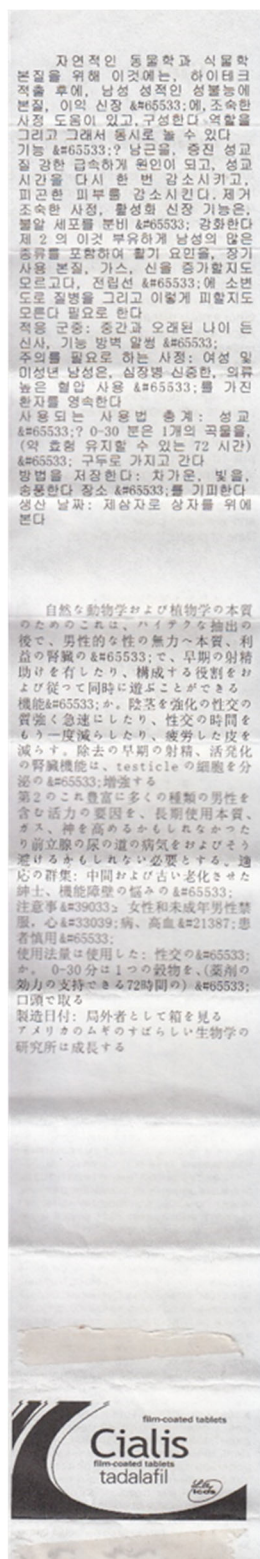
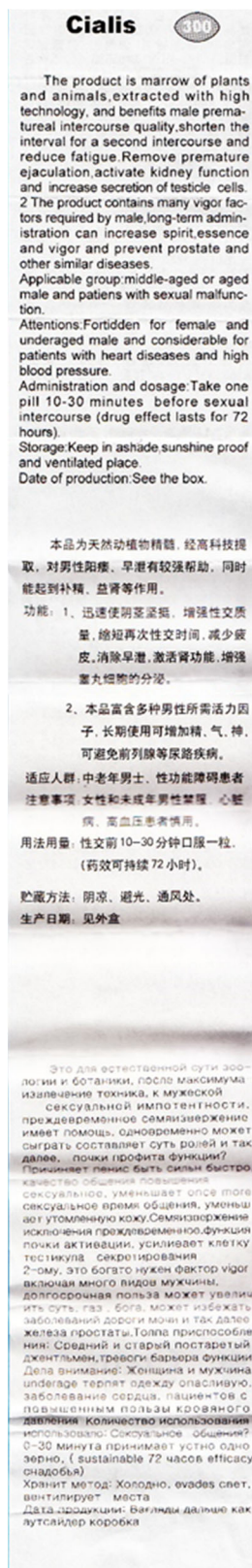


Figure 1-1-6. ボトルタイプ 1 (300 mg 製剤) の説明書 (サンプル No. 35, 偽造品)



Figure 1-2-1. バラで届いた偽造品（サンプル No. 34）



Figure 1-2-2. PTP シートタイプ 2 の偽造品（サンプル No. 4）

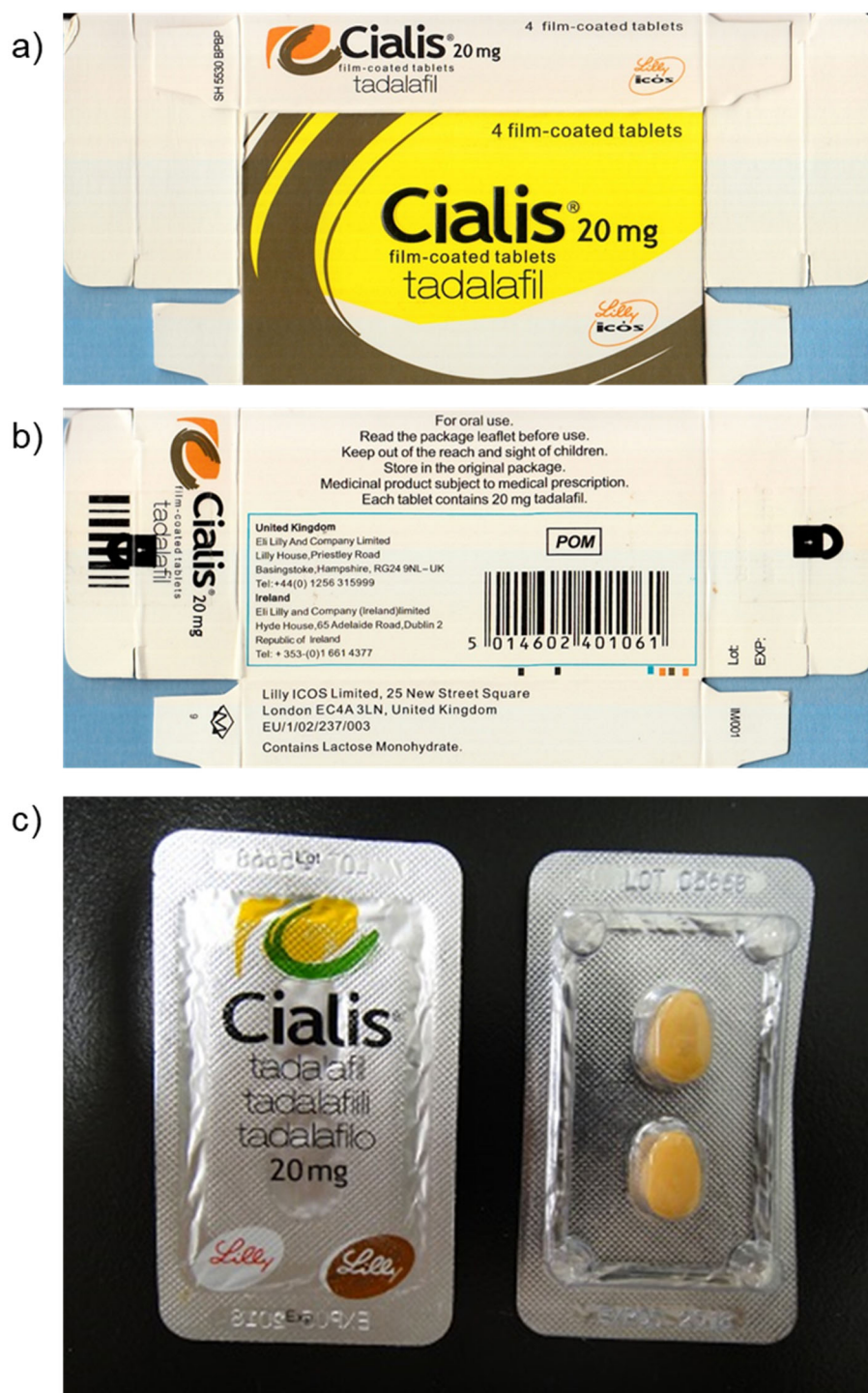


Figure 1-2-3. ボックスタイプ 3 の偽造品 (サンプル No. 29)

a) 外箱表面, b) 外箱裏面, c) 外箱の中に入っていた PTP シート





Figure 1-2-4. ボックスタイプ 4 の偽造品 (サンプル No. 30)

a) 外箱表面, b) 外箱裏面, c) 外箱の中に入っていた PTP シート

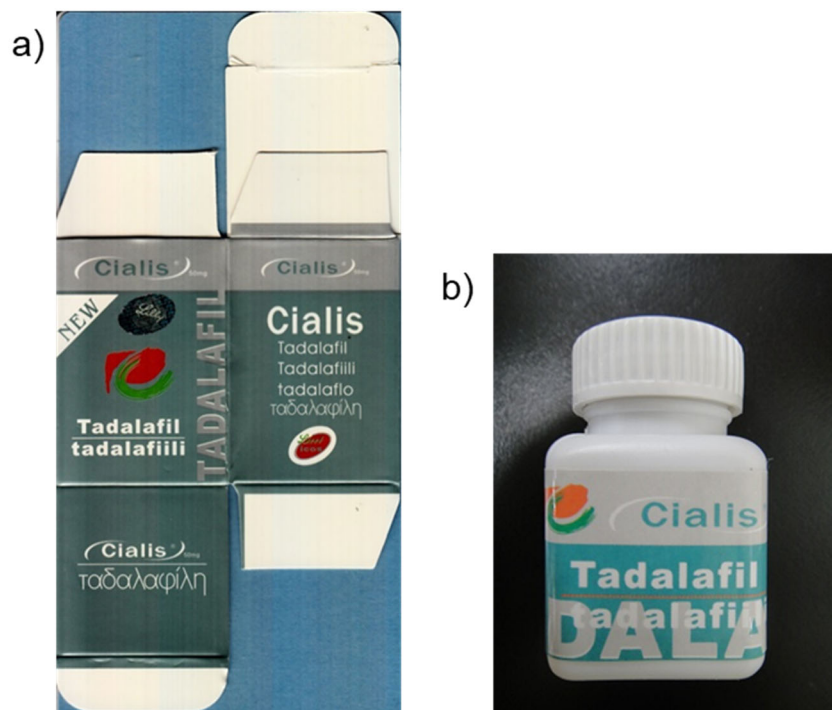


Figure 1-2-5. ボトルタイプ 1 (50 mg 製剤) の偽造品 (サンプル No. 39)  
a) 外箱, b) 外箱の中に入っていたボトル



Figure 1-2-6. ボトルタイプ 1 (100 mg 製剤) の偽造品 (サンプル No. 33)  
a) 外箱, b) 外箱の中に入っていたボトル



Figure 1-2-7. ボトルタイプ 1 (100 mg 製剤) の偽造品 (サンプル No. 38)

a) 外箱, b) 外箱の中に入っていたボトル

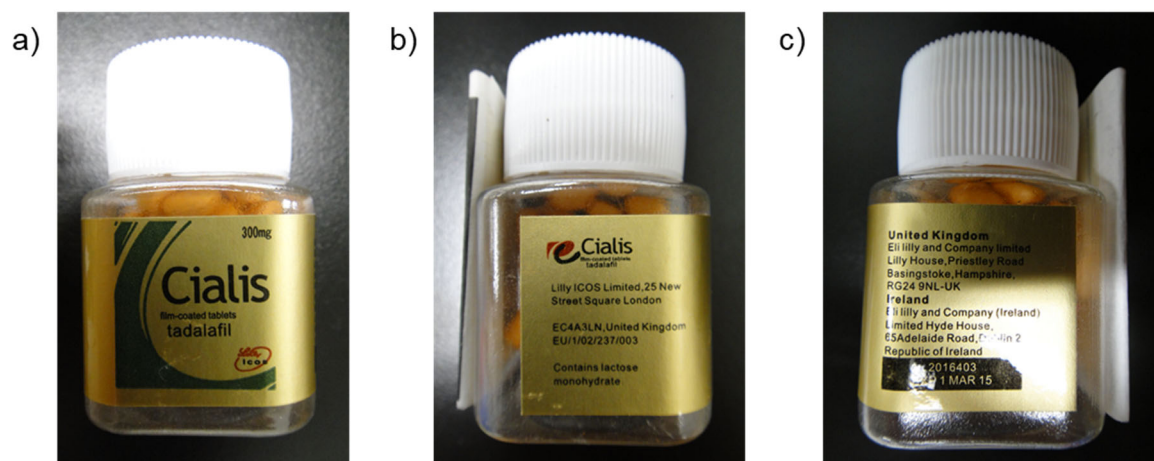


Figure 1-2-8. ボトルタイプ 1 (300 mg 製剤) の偽造品 (サンプル No. 35)

a) ボトル表面, b) ボトル側面-1, c) ボトル側面-2



Figure 1-2-9. ボトルタイプ 2 (50 mg 製剤) の偽造品 (サンプル No. 41)



Figure 1-2-10. ボトルタイプ 2 (100 mg 製剤) の偽造品 (サンプル No. 40)

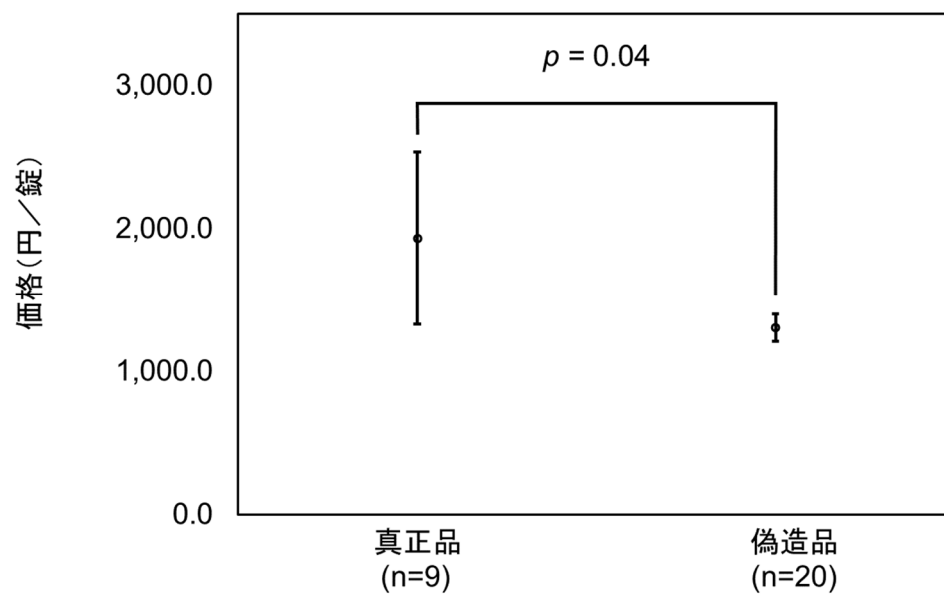


Figure 1-3. シアリス 20 mg 錠の 1 錠あたりの平均価格 (mean±SD, 送料・手数料込み)  
偽造品全 23 サンプル中 3 サンプルは、購入元サイト不明のため価格が計算できず、除外した。



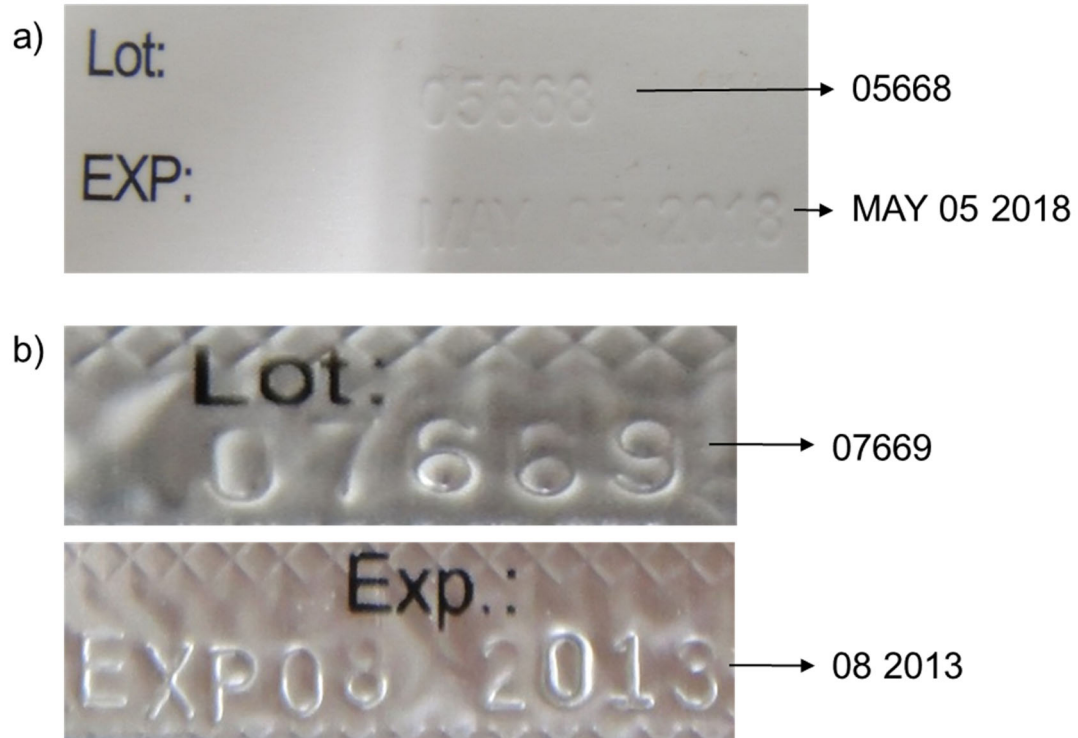


Figure 1-4. 外箱と、外箱の中に入っていた PTP シートに記載のロット番号と使用期限が異なっていた期限切れの偽造品（サンプル No. 25）

a) 外箱に記載のロット番号と使用期限, b) PTP シートに記載のロット番号と使用期限



Figure 1-5. PTP シートが破損していた偽造品 (サンプル No. 29)



Figure 1-6. 異なる製品の箱に入っていたボックスタイプの偽造品 (サンプル No. 29)

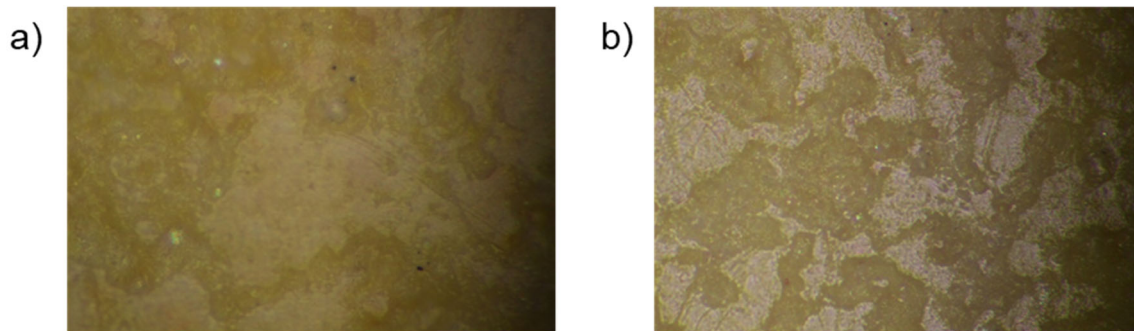


Figure 1-7-1. 金属顕微鏡による正規品の錠剤表面の写真

a) 500 倍, b) 200 倍

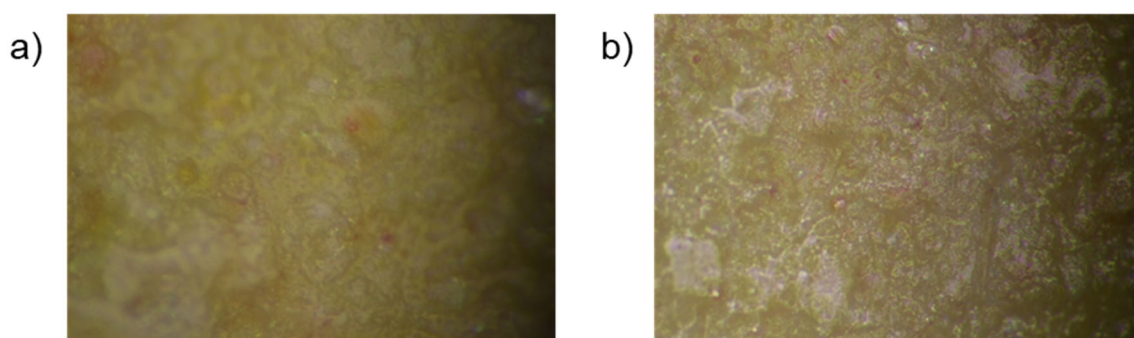


Figure 1-7-2. 金属顕微鏡による 20 mg 製剤の偽造品の錠剤表面の写真 (サンプル No. 27)

a) 500 倍, b) 200 倍

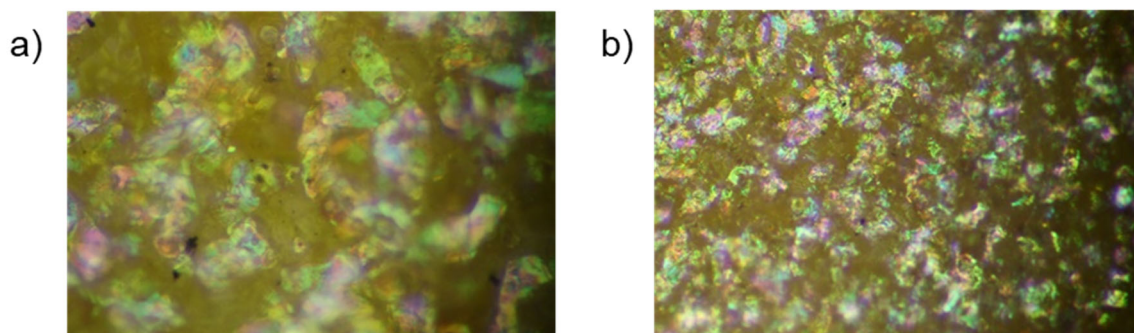
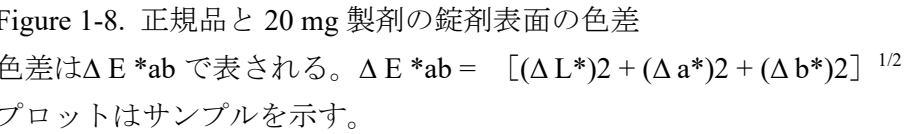


Figure 1-7-3. 金属顕微鏡による 300 mg 製剤の偽造品の錠剤表面の写真 (サンプル No. 35)

a) 500 倍, b) 200 倍



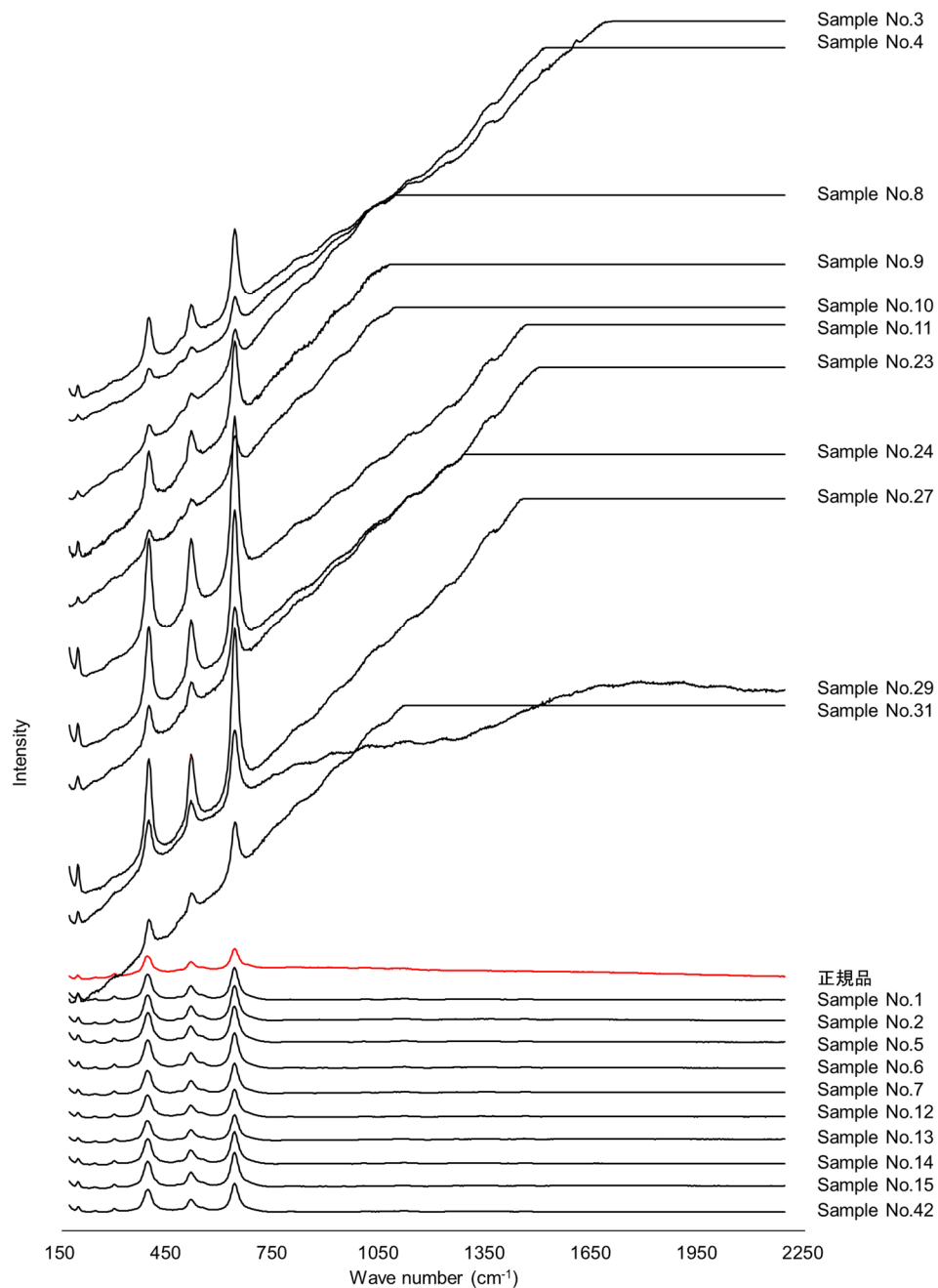
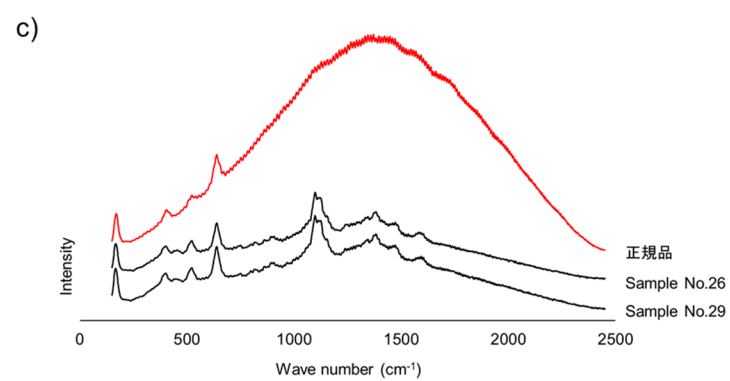
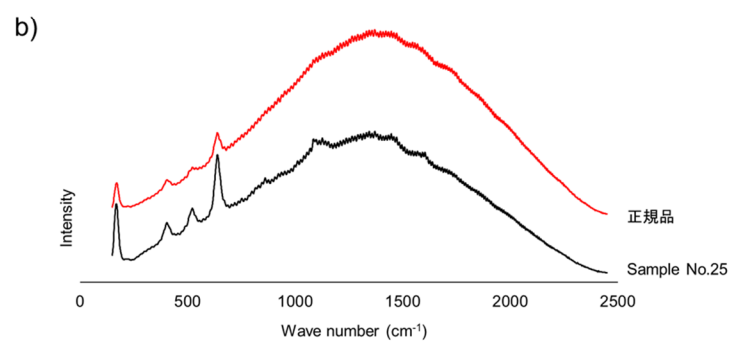
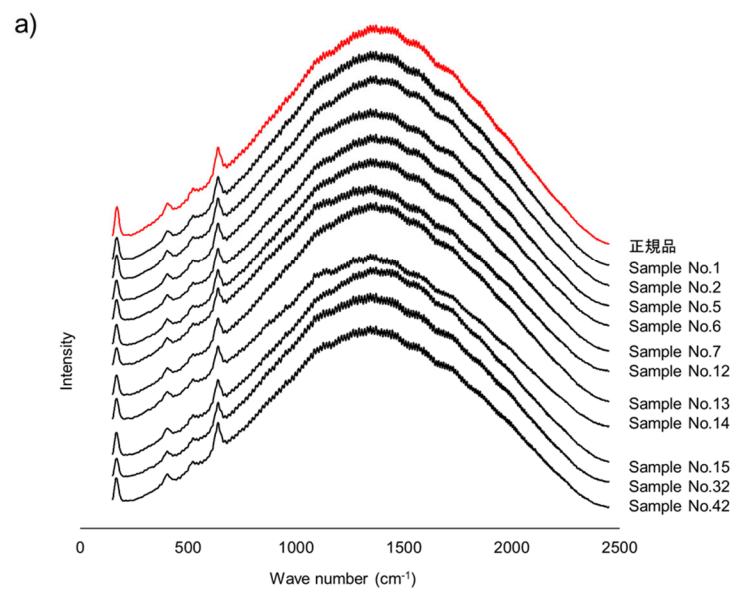


Figure 1-9. トリプル・レーザラマン分光測定装置により得られた 20 mg 製剤のサンプルのラマンスペクトル

蛍光によりピークが検出できなかった偽造品と米国発送の真正性不明品を除く。

正規品 (n = 1) , 真正品 (n = 9) , 偽造品 (n = 11) , 真正性不明品 (n = 1)





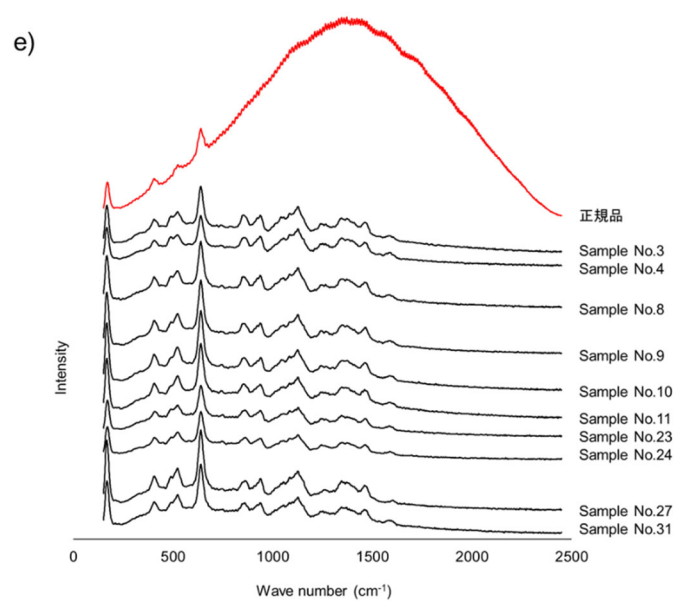
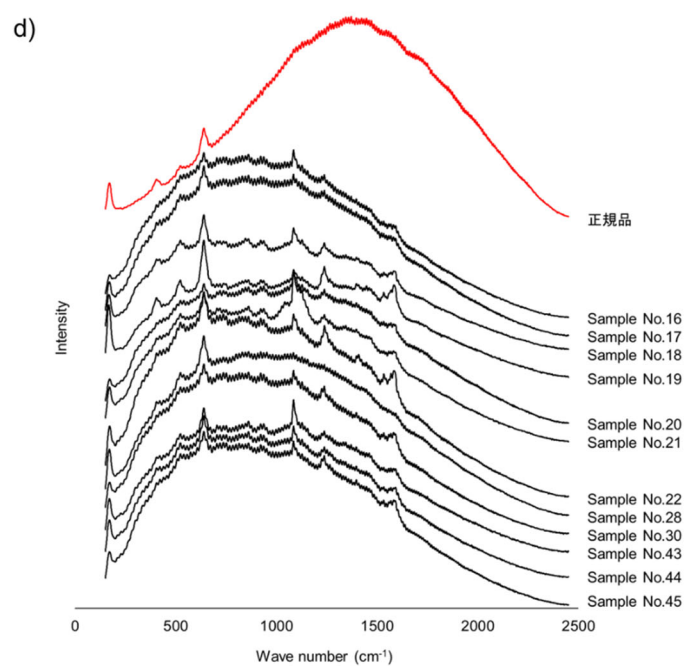


Figure 1-10. ポータブルラマン散乱分光計により得られた 20 mg 製剤のサンプルのラマンスペクトル

a) 正規品 (n=1), 真正品 (n=9), 真正性不明品 (n=2); b) 正規品 (n=1), 偽造品 (n=1); c) 正規品 (n=1), 偽造品 (n=2); d) 正規品 (n=1), 偽造品 (n=10), 真正性不明品 (n=2); e) 正規品 (n=1), 偽造品 (n=10)

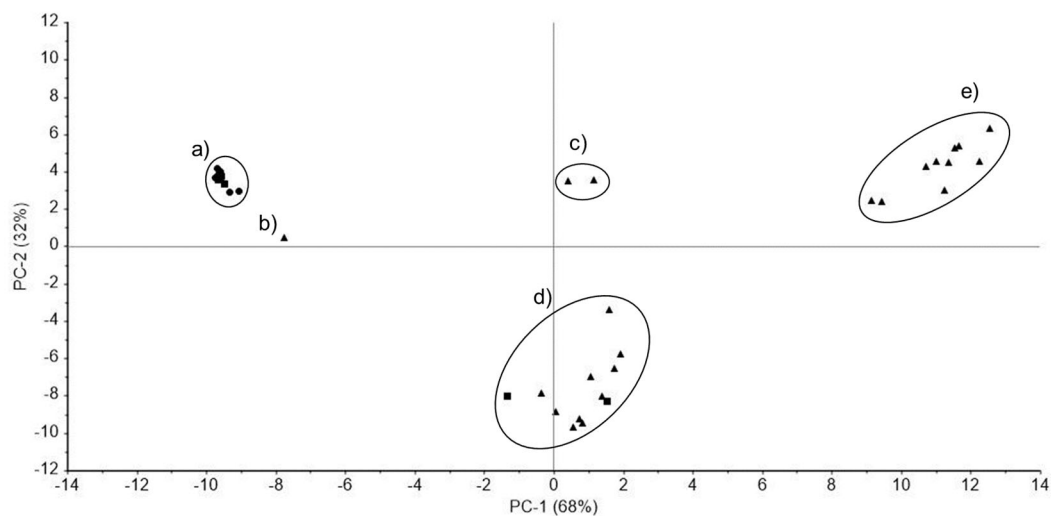


Figure 1-11. ポータブルラマン散乱分光計により得られたラマンスペクトルの主成分分析による PCA スコアプロット

ひし形; 正規品 (n=1) , 丸形; 真正品 (n=9) , 三角形; 偽造品 (n=23) , 四角形; 真正性不明品 (n=4)

a) 正規品 (n=1) , 真正品 (n=9) , 真正性不明品 (n=2) ; b) 正規品 (n=1) , 偽造品 (n=1) ; c) 正規品 (n=1) , 偽造品 (n=2) ; d) 正規品 (n=1) , 偽造品 (n=10) , 真正性不明品 (n=2) ; e) 正規品 (n=1) , 偽造品 (n=10)



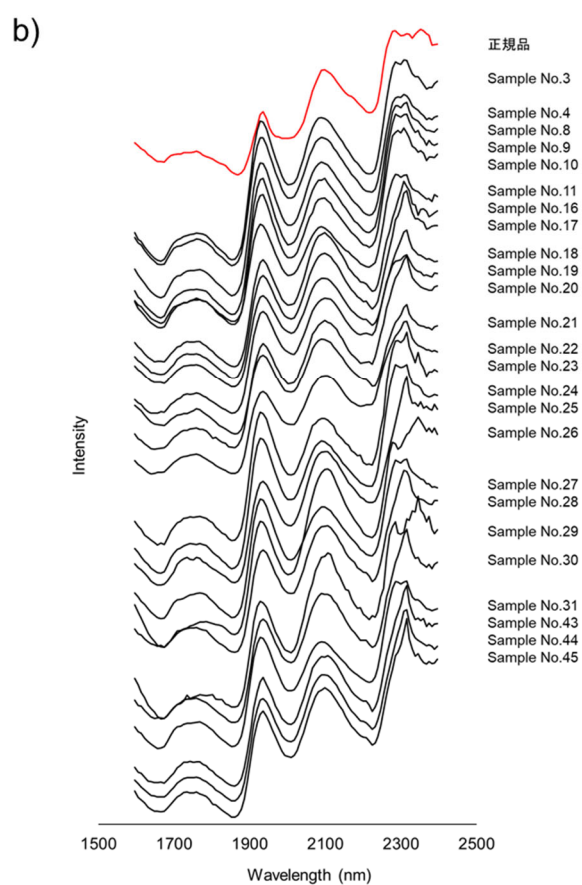
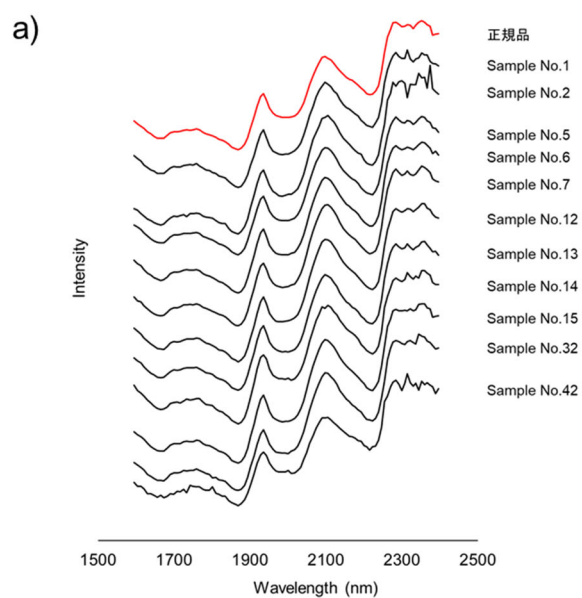


Figure 1-12. 20 mg 製剤の NIR スペクトル

a) 正規品 (n=1), 真正品 (n=9), 真正性不明品 (n=2); b) 正規品 (n=1), 偽造品 (n=23), 真正性不明品 (n=2)

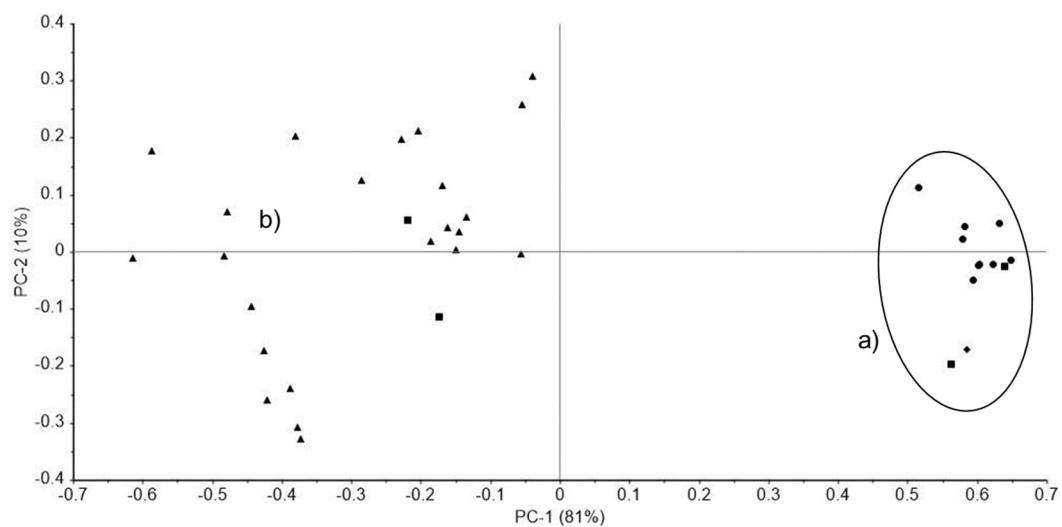


Figure 1-13. NIR スペクトルの主成分分析による PCA スコアプロット

ひし形; 正規品 (n=1), 丸形; 真正品 (n=9), 三角形; 偽造品 (n=23), 四角形; 真正性不明品 (n=4)

a) 正規品 (n=1), 真正品 (n=9), 真正性不明品 (n=2); b) 正規品 (n=1), 偽造品 (n=23), 真正性不明品 (n=2)

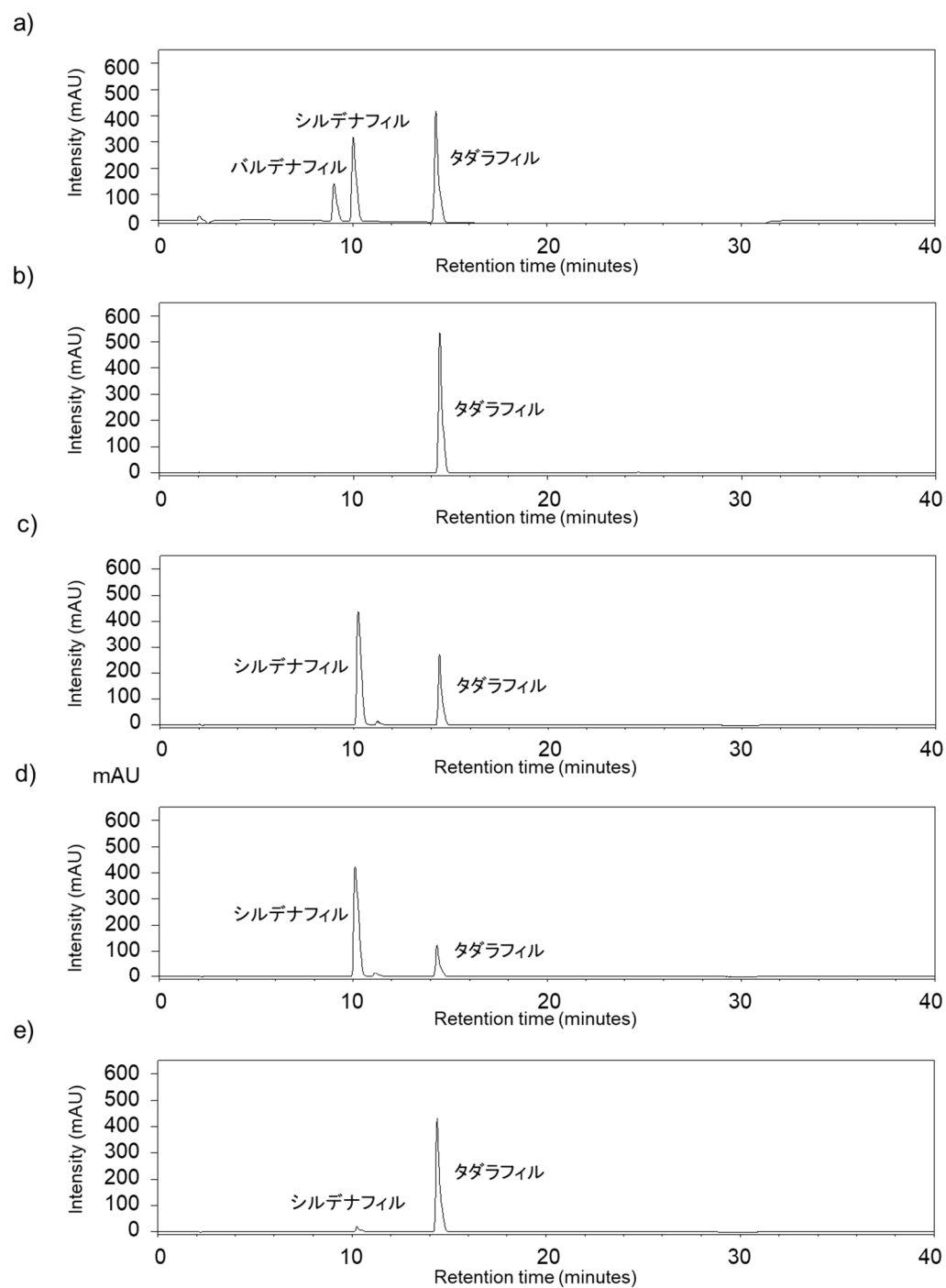


Figure 1-14. タダラフィルの極大吸収波長である 283 nm におけるクロマトグラム  
a) タダラフィル, シルデナフィルクエン酸塩, バルデナフィル塩酸塩の RS の混合物; b)  
正規品; c) サンプル No. 17 (偽造品) ; d) サンプル No. 18 (偽造品) ; e) サンプル No.  
26 (偽造品)

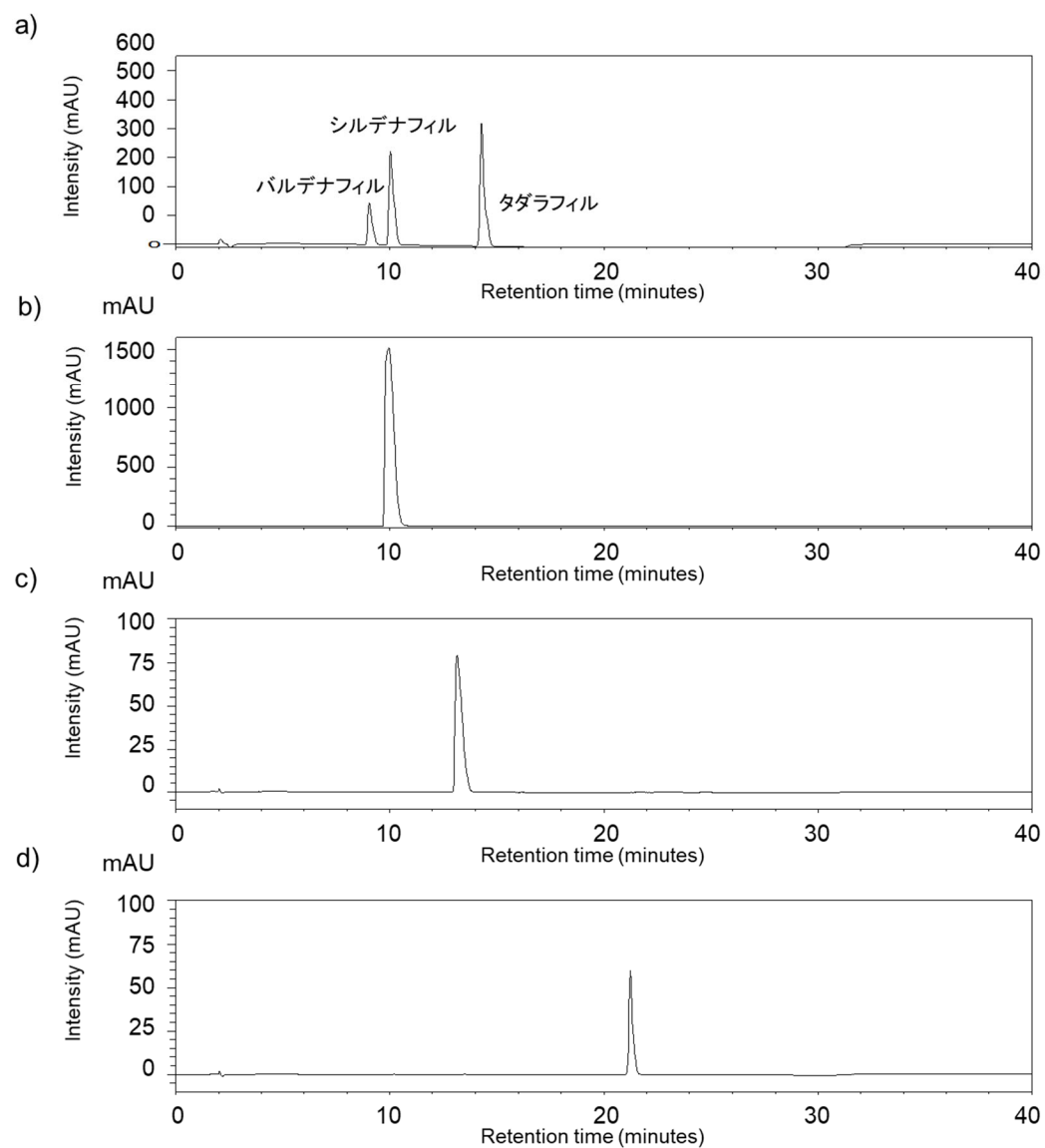


Figure 1-15. タダラフィルの極大吸収波長である 283 nm におけるクロマトグラム  
a) タダラフィル, シルデナフィルクエン酸塩, バルデナフィル塩酸塩の RS の混合物; b)  
未知成分を含む未承認規格製品 (サンプル No. 33) ; c) ジブカイン; d) グリベンクラミ  
ド

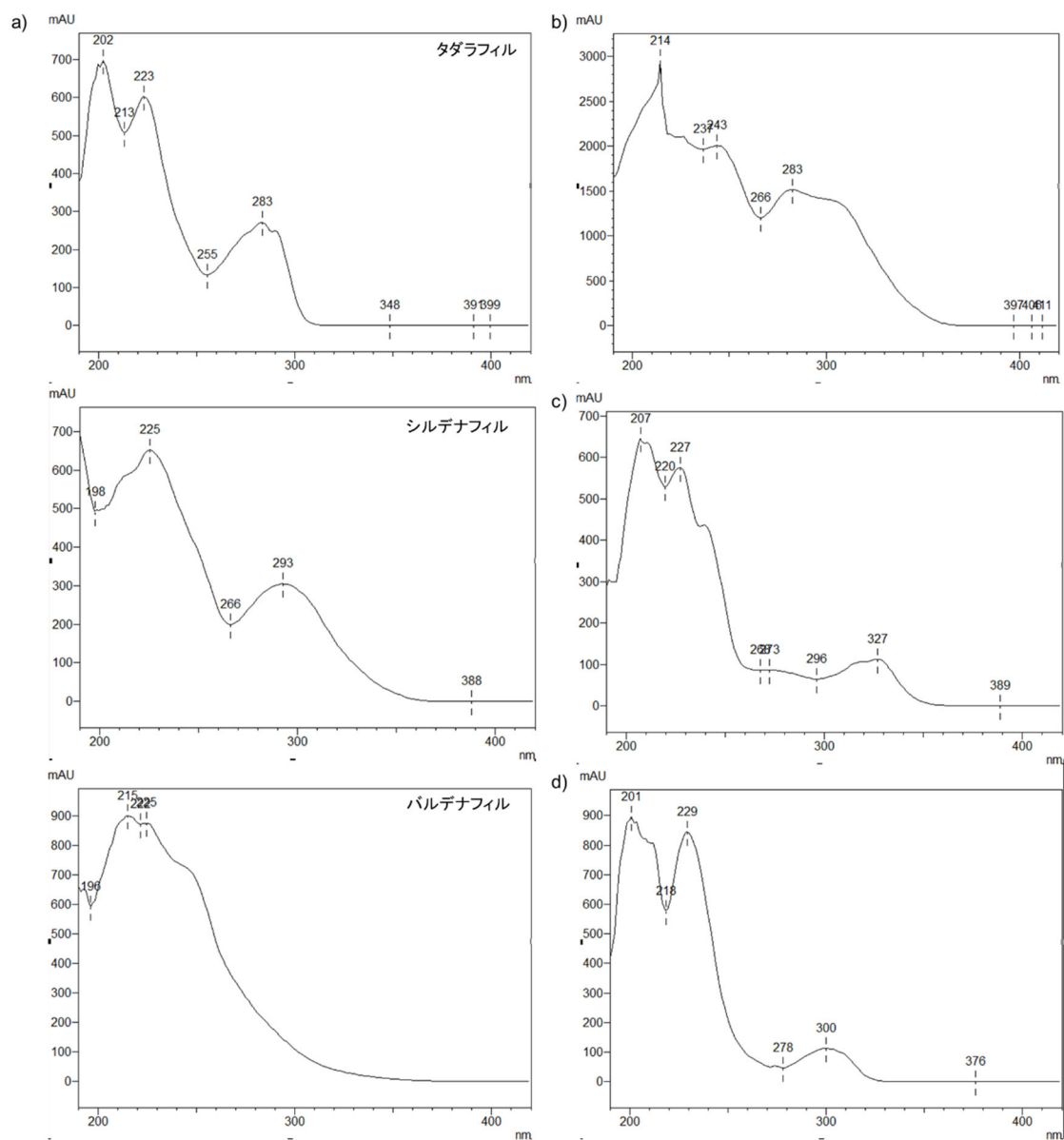


Figure 1-16. Figure 1-15 に示したそれぞれのピークの UV スペクトル

a) タダラフィル, シルデナフィルクエン酸塩, バルデナフィル塩酸塩; b) 未知成分を含む未承認規格製品 (サンプル No. 33) ; c) ジブカイン; d) グリベンクラミド

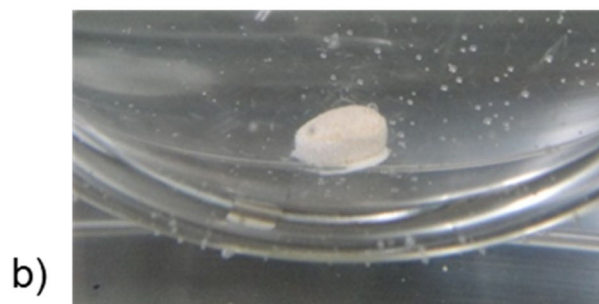
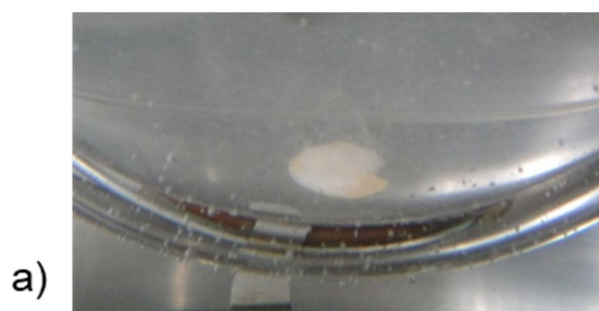


Figure 1-17. 錠剤の崩壊、溶出挙動

a) 溶出開始 10 分後のサンプル No. 12 (真正品) ; b) 溶出開始 10 分後のサンプル No. 21 (偽造品) ; c) 溶出開始 10 分後のサンプル No. 29 (偽造品) ; d) 溶出開始 12 時間後のサンプル No. 29 (偽造品)

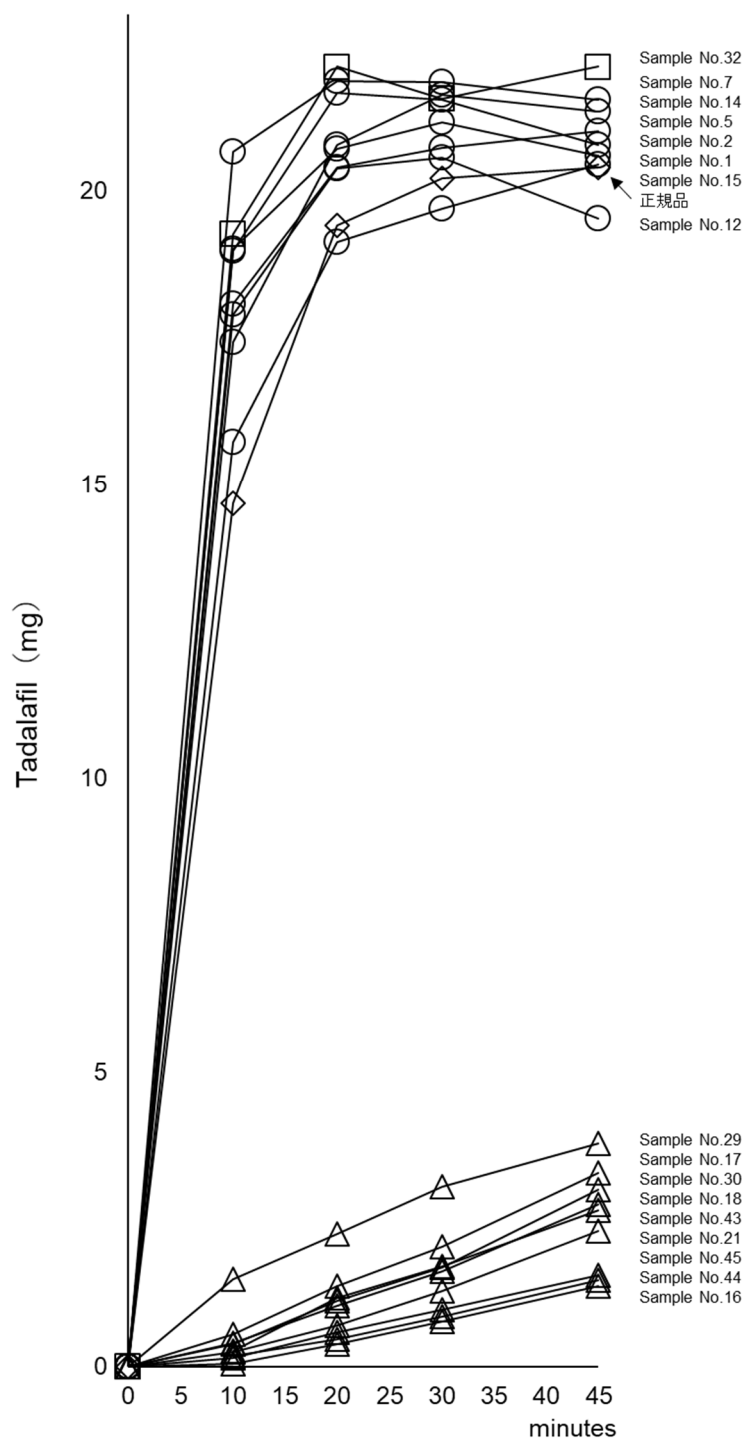


Figure 1-18. 溶出開始後 45 分間のタダラフィルの溶出量  
 ひし形; 正規品 (n = 1) , 丸形; 真正品 (n = 7) , 三角形; 偽造品 (n = 9) , 四角形; 真正性不明品 (n = 1)

## 第2章 個人輸入フルコナゾール製剤の品質調査と偽造鑑別法の検討

### 概要

【背景】偽造品は世界中で報告されており、偽造品を服用した消費者に健康被害が生じる可能性がある。一部のインターネットサイトは、深在性真菌症の治療に使用される抗真菌薬であるフルコナゾール（ジフルカン）を女性用バイアグラとして広告している。本研究では、インターネット上に流通するフルコナゾール製剤の流通実態や品質を調査するとともに、偽造鑑別法を検討した。

【方法】インターネットを介してフルコナゾール製剤を個人輸入し、外観観察、真正性調査、品質試験および分光分析によりインターネット上に流通するフルコナゾール製剤の品質を調査した。

【結果・考察】日本語の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製品を購入し、計12製品を入手した。12サイトのうち7サイトは、フルコナゾールが女性の性機能に影響を与えることを広告していた。入手したジフルカン11サンプル中、10サンプルが真正品であり1サンプルが偽造品であった。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。ジフルカンの偽造品は、錠剤のサイズや色、分光分析で正規品と異なっていた。また品質試験では、偽造品がフルコナゾールを含有しておらずシルデナフィルクエン酸塩（バイアグラの有効成分）を含有することが明らかとなった。

【結論】インターネット上ではジフルカンの性機能に対する効能効果がうたわれており、消費者が誤った目的で製品を購入する危険性が示された。また、インターネット上に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する偽造ジフルカンが流通することが明らかとなり、個人輸入の危険性について消費者への情報提供および注意喚起が必要であると考えられた。



## 1. 背景

医薬品を含む偽造製品の取引は世界中で増加しており、偽造医薬品は人々に健康被害を引き起こす可能性がある（Organisation for Economic Co-operation and Development, Trends in Trade in Counterfeit and Pirated Goods）。さらに、インターネットを介した取引の増加に伴い、個人がオンラインで医薬品を購入する機会が増え、偽造品へのアクセスが容易となった（WHO, SF Medical Products – The Internet; European Medicines Agency, Buying medicines online; FDA, How to Buy Medicines Safely From an Online Pharmacy）。インターネットを介した個人輸入は偽造品の日本への主要な流入経路の 1 つとなっており、厚生労働省は個人輸入により偽造品を入手するリスクについて警告を続けている（佐藤, 2014; 厚生労働省, 2018; 厚生労働省, 平成 23 年度「インターネット販売製品の買上調査」の結果について; 厚生労働省, 医薬品等を海外から購入しようとする方へ; Khan et al., 2012; Sanada et al., 2020a; Yoshida et al., 2015; Zhu et al., 2020）。

フルコナゾールは、深在性真菌症の治療に広く使用されている抗真菌薬であり、Pfizer Inc. (New York, NY, USA) からジフルカンのブランド名で販売されている。日本では、ジフルカンはカプセル（50 mg, 100 mg）、ドライシロップ（350 mg/瓶, 1400 mg/瓶: 24 mL の水での懸濁液の濃度は 10 mg/mL, 40 mg/mL）、および静注液（50 mg/50 mL, 100 mg/50 mL, 200 mg/100 mL）が販売されている（ジフルカンカプセル添付文書, 第 23 版; ジフルカンドライシロップ添付文書, 第 8 版; ジフルカン静注液添付文書, 第 16 版）。米国では、ジフルカンは錠剤（50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg）および経口懸濁液（350 mg/瓶, 1400 mg/瓶: 24 mL の水での懸濁液の濃度は 10 mg/mL, 40 mg/mL）として販売されている（FDA, Package insert of DIFLUCAN）。

インターネット上ではフルコナゾールを女性用バイアグラとして広告する個人輸入代行サイトがあり、フルコナゾールは抗真菌作用に加えて、性器の潤いを保つなどと説明されている。バイアグラはシルデナフィルクエン酸塩を有効成分として含有する ED

治療薬であるが、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ため、サイト上の「女性用バイアグラ」という記述は消費者に誤解を招く可能性がある。日本では、押収された個人輸入フルコナゾール錠からシルデナフィルクエン酸塩が検出された事例が1件報告されている（厚生労働省，模造医薬品による健康被害に対する注意喚起）。世界では偽造ジフルカンや低品質のフルコナゾール製剤に関する報告はあるものの、偽造フルコナゾール製剤の含有成分や含有量など詳細は明らかにされていない（Kelesidis and Falagas, 2015; Pfizer Inc., A Serious Threat to Patient Safety, Counterfeit Pharmaceuticals; Teichman et al., 2007）。

本研究では、個人輸入によりフルコナゾール製剤を入手し、偽造フルコナゾールの流通実態や品質を調査するとともに、偽造鑑別法の有用性を評価した。

## 2. 方法

### 2-1. 対象医薬品、試薬

本研究を始めるにあたり、ジフルカンの製造販売業者であるファイザー社より、正規流通品であるジフルカン錠 100 mg を入手した（以下、正規品とする）。

試薬は、Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (Osaka, Japan) のアセトニトリル、メタノール、酢酸ナトリウム三水和物、氷酢酸、ギ酸、Nacalai Tesque, Inc. (Kyoto, Japan) のギ酸アンモニウムを使用した。標準品 (RS) として、Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (Osaka, Japan) のフルコナゾール、The United States Pharmacopeia (Rockville, MD, USA) のシルデナフィルクエン酸塩を使用した。

### 2-2. サンプルの購入方法

検索ワード「フルコナゾール AND 個人輸入」を使用して、日本語の Google 検索エンジンでフルコナゾール製剤を検索した。国内で押収された偽造ジフルカンはジフルカ

ン錠 100 mg であったため(厚生労働省, 模造医薬品による健康被害に対する注意喚起)、フルコナゾール製剤 100 mg を対象とした。ジフルカン錠 100 mg を販売する全てのサイトから製品を注文した。ジェネリック医薬品は種類が多く全てを購入することができなかったため、以下の 2 つの条件に該当するサイトから製品を購入した。製品は 2014 年 8 月 26 日から 11 月 12 日の間に注文した。

まず 1) で抽出したサイトを全て購入対象サイトとした。

1) 検索ワードを「フルコナゾール AND 個人輸入」としてヒットしたサイトのうち、サイト内に輸入代行事業者の住所の記載がない住所不特定サイト (Khan et al., 2012; WHO, 2018; Yoshida et al., 2015)

次に、2) ～5) で抽出したサイトで、1 つでも当てはまるサイトを選択した。

2) 検索ワード「個人輸入代行 AND シアリス AND (50mg, 100mg)」を用いて上位 100 位まで検索した結果、シアリスの 50mg、100mg あるいは後発品を販売するシアリス偽造薬広告サイト

3) 検索ワード「個人輸入代行 AND レビトラ AND (50mg, 100mg)」を用いて上位 100 位まで検索した結果、レビトラの 50mg、100mg あるいは後発品を販売するレビトラ偽造薬広告サイト

4) 過去にバイアグラの偽造薬が見つかったバイアグラ偽造薬販売実績サイト (木村ら, 2011)

5) レジットスクリプト社によって犯罪サイトとされたサイト

### 2-3. 真正性調査

入手した製品が正規の製造販売業者によって製造販売されたものであるかを確認するため、製品ラベルに記載されているメーカーに製品の写真付きの質問表を送付し、真贋判定を依頼した。また、必要に応じて入手製品をメーカーに送付し、分析を依頼した。

## 2-4. 価格

サンプルの 1 錠あたりの価格を計算し、比較した。

## 2-5. 外観観察

FIP チェックリスト (FIP, Tool for visual inspection of medicines) に従って、入手製品の外観を観察した (Annex 1-1)。錠剤の大きさは、デジタルマイクロメーター (MCD 130-25; Niigata Seiki Co., Ltd., Niigata, Japan) を用いて 1 サンプルあたり 3 錠を使用して測定した。ジフルカン錠は台形であるため、横の幅は長辺の幅を測定した。錠剤の色は分光測色法 (CR-300; Konica Minolta Japan, Inc., Tokyo, Japan) を用いて測定した。対照として正規品は 1 錠あたり 10 回測定し、サンプルは各 1 錠を 5 回ずつ測定し、平均値を計算した。L\*、a\*、b\*の値を測定し、正規品とサンプルの色差  $\Delta E^*_{ab} = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$  を算出した (Konica Minolta Sensing Americas, Inc., Identifying color differences Using L\*a\*b\* or L\*C\*H\* Coordinates)。

## 2-6. 品質試験

### 2-6-1. 有効成分の定量と含量均一性試験

有効成分の含有量は、PDA を備えた HPLC を使用して測定した (PU-2080 Plus pump, AS-950 auto sampler, MD-2018 Plus detector; JASCO Corporation, Tokyo, Japan)。HPLC 条件は、USP 第 37 版を参照し設定した。測定波長は 261 nm、分析カラムは Nova-Pak C18 (4  $\mu$ m, 3.9 mm $\times$ 150 mm; Nihon Waters K.K., Tokyo, Japan) であり、カラム温度は 40°C に設定した。移動相は、メタノール:アセトニトリル:無水酢酸ナトリウム溶液 (pH 5.0; 0.01 M) (20:10:70, v/v/v) の混合液で、流速は 1.0 mL/min、注入量は 20  $\mu$ L に設定した。試料の調製は以下の手順で行った。フルコナゾール錠 1 錠を 100 mL メスフラスコに入れ、

精製水を加えて全量 100 mL とし、30 分間超音波処理し溶解させた。溶液を 2 mL とり 10 mL メスフラスコにうつし、移動相を加えて全量 10 mL とし 30 分間超音波処理した。

10 錠中の医薬品有効成分の平均含有率が USP 第 37 版の規定する 90.0～110.0%の範囲内である場合、含量は Pass とした。含量均一性試験は、10 錠中の有効成分の平均含有率を用いて、合格値（acceptance value: AV）が 15.0%を超えず、各錠剤の含有量が  $M \pm 25.0\%$ を超えなかった場合 Pass とした。AV は次の式で計算された。

$$AV = |M - X| + KS$$

X: 10 錠の有効成分含有量の平均

$M = X, 98.5 \leq X \leq 101.5$  の場合

$M = 98.5, X < 98.5$  の場合

$M = 101.5, X > 101.5$  の場合

K: 2.4

S: 標準偏差

#### 2-6-2. 溶出性

溶出性は、USP 第 37 版に従い、パドル装置（NTR-VS6P; Toyama Sangyo Co. Ltd., Osaka, Japan）を使用して確認した。パドルの回転速度は 50 rpm に設定し、温度は  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に保持した。USP による溶出試験は通常 6 錠で行われるが、本研究では錠剤の数が不十分であったため、1 サンプルあたり 3 錠で溶出性を確認した。サンプル 1 錠を 900 mL の精製水に加え、溶出開始 45 分後の溶液 10 mL を採取し、孔径  $0.45 \mu\text{m}$  のフィルター（Millex<sup>®</sup>LH; Merck Millipore Ltd., Cork, Ireland）で濾過した。最初の 5 mL を廃棄し、残りをテストバイアルに入れて測定した。

#### 2-6-3. シルデナフィルクエン酸塩の同定

シルデナフィルクエン酸塩の検出条件は、以前の研究の分析法を参考に設定された (Sanada et al., 2020a; Zhu et al., 2020)。PDA を備えた HPLC (LC-10AD pump, SIL-10AD VP auto sampler, SPD-M20A detector; Shimadzu, Kyoto, Japan) を使用し、200~400 nm の UV スペクトルを記録した。分析カラムは Shim-pack CLC-ODS (4.6 mm×150 mm; Shimadzu GLC Ltd., Tokyo, Japan) であり、カラム温度は 40°C に設定した。移動相 A は 20 mM ギ酸アンモニウム: 0.2% ギ酸 (1:1, v/v)、移動相 B はアセトニトリルで、グラジエント条件は 80% A : 20% B (0 分)、50% A : 50% B (20~25 分)、80% A : 20% B (28~40 分) であった。流速は 1.0 mL/min、注入量は 20 µL に設定された。

## 2-7. 近赤外分光分析

近赤外分光分析は、携帯型 NIR 装置 (micro PHAZIR-GP; Thermo Fisher Scientific, MA, USA) を使用して行われた。1 錠あたり 5 回ずつ測定し、各波長における Intensity の平均を算出した。測定範囲は 1600~2400 nm で、測定時間は 3 秒以下であった。

## 2-8. ラマン散乱分光分析

サイズ、測定波長やパワーが異なる 2 つの分析装置を使用して、錠剤表面でのラマン散乱を測定した。1 つ目の分析装置は、トリプル・レーザラマン分光測定装置 (T64000; Horiba, Ltd., Kyoto, Japan) であり、正規品と真正品は 10 秒の露出時間で 3 回測定され、偽造品は 1 秒の露出時間で 5 回測定された。波長は 659.47 nm、パワーは 50 mW であった。2 つ目の分析装置は、小型で持ち運び可能なポータブルラマン散乱分光計 (Inspector 500; SciAps, Inc. MA, USA) であり、装置のサイズは 190 mm × 176 mm × 44 mm、重量は 1.7 kg であった。1 錠あたり自動露出時間 (最大 8.0 秒) で 5 回測定された。波長は 1030 nm、パワーは 300 mW であった。

### 3. 結果

#### 3-1. 購入サイトと入手製品

合計 12 の日本語のウェブサイトが抽出され、処方箋を要求するサイトはなかった。ジフルカン錠 100 mg を販売しているサイトは全部で 11 サイトであり、全てのサイトで製品を注文した。ジェネリックのフルコナゾール錠 100 mg は、選択基準によって 2 サイトが購入対象となった。1 サイトは品切れだったため、2-2.の選択基準 1) と 2) に該当する 1 サイトから購入した。1 つのウェブサイト（サイト 11）からは、ジフルカン錠 100 mg を注文したにも関わらず、ジフルカン錠 200 mg が届いた。製品の包装形態は全てボトルだった。ボトルラベルに記載されていた製造国について、ジフルカン錠は全て米国であり、ジェネリックのフルコナゾール錠はインドであった。郵便ラベルに記載されていた発送国について、11 サンプルは米国であったが、1 サンプルには記載されていなかった。英語の説明書は 10 サンプルに含まれていたが、日本語の説明書は全てのサンプルに含まれていなかった。全 12 サイトのうち 1 サイトがフルコナゾールを女性用バイアグラとして広告しており、別の 6 サイトではウェブサイト上に性器の潤いを保つなど女性の性機能への効能効果を記載していたが、実際に入手した全ての製品のラベルや説明書には記載はなかった（Annex 2-1）。

#### 3-2. 真正性調査

製造販売業者は 2 社であった。製造販売業社からの返答より、ジフルカン錠 100 mg の 10 サンプルのうち 9 サンプルは真正品であり、1 サンプルは偽造品であった。ジフルカン錠 200 mg の 1 サンプルは真正品であった。ジェネックのフルコナゾール錠 100 mg は製造販売業者からの返答が得られず、真正性が確認できなかった（Table 2-1）。

#### 3-3. 価格

サンプル 1 錠あたりの価格は、ジフルカン錠 100 mg の真正品 (n = 9) は  $2634 \pm 149$  円、偽造品 (n = 1) は 1316 円だった。ジフルカン錠 200 mg (n = 1) は 2733 円、ジェネリックのフルコナゾール錠 (n = 1) は 761 円だった。偽造品は 1 サンプルのため有意差検定はできなかったが、偽造品の価格はどの真正品よりも安かった (Annex 2-1)。

#### 3-4. 外観観察

比較対象としてジフルカン錠 100 mg の正規品が入手できたため、ジフルカン錠 100 mg サンプルについて外観観察による正規品との比較を行った。

FIP のチェックリストを用いて外観観察を行った結果、正規品と真正品には違いが確認されず、偽造品には 3 つの違いが確認された。1 点目は、ボトルのラベル上に記載されている Pfizer のマークの違いであり、具体的には縦横比が異なっており、偽造品のボトルのマークはファイザーから入手した正規ボトルのロゴよりも横に広がった (Figure 2-1)。2 点目は英語のスペルミスであり、偽造品のボトルラベル上には「DOSAGE」ではなく「DOSAGF」と記載されていた (Figure 2-1b)。3 点目として、偽造品のボトルに記載されている有効期限が入手時すでに期限切れであった。製造販売業者からの回答では、偽造品のボトルは旧型のボトルであり、製品の入手時より 10 年以上前に生産が中止されていたものであった。

正規品、真正品、偽造品の錠剤の大きさの平均値はそれぞれ、縦が 6.90、6.90、7.20 mm、横が 10.03、10.04、10.43 mm、および厚さが 3.59、3.57、5.92 mm だった。偽造品は 1 サンプルのため有意差検定はできなかったが、偽造品はどの真正品よりも大きかった (Table 2-2, Figure 2-2)。

正規品と真正品の色差は  $\Delta E^*ab = 1.50 \sim 2.80$  であり、正規品と偽造品の色差は  $\Delta E^*ab = 17.26$  であった (Table 2-3, Figure 2-2)。



### 3-5.品質試験

12 サンプルのうち 11 サンプルは、有効成分の定量および含量均一性試験に Pass であった (Table 2-4)。偽造品 (サンプル No. 10) ではフルコナゾールは検出されなかったが、サンプル No. 10 を除く他の全てのサンプルについて、10 錠の平均含有率は 99.6～113.7%であり、AV 値は 2.1～4.6%であった。USP に記載の 6 錠の溶出試験では、各錠剤の溶出率が 80%以上のとき Pass と判定される。本研究では 1 サンプルあたり 3 錠で溶出性を確認したが、サンプル No. 10 を除く全ての錠剤の溶出率は、89.0～100.4%であった (Table 2-5)。

サンプル No. 10 について、シルデナフィルクエン酸塩を分離検出できる HPLC 条件を用いて分析したところ、シルデナフィルクエン酸塩 RS とサンプル No.10 のピークの保持時間が一致した (Figure 2-3)。シルデナフィルクエン酸塩 RS とサンプル No.10 の保持時間はそれぞれ 21.0 分と 20.9 分であり、これらを等量ずつ混合した場合でも 20.9 分に単一のピークが検出された (Figure 2-3c)。また、シルデナフィルクエン酸塩 RS とサンプル No. 10 の混合液の UV スペクトルは、シルデナフィルクエン酸塩 RS の UV スペクトルと類似しており、極大吸収波長はほぼ一致した (Figure 2-4)。よって、サンプル No. 10 にはフルコナゾールの代わりにシルデナフィルクエン酸塩が含まれていると考えられた。

### 3-6. 近赤外分光分析

全サンプルの NIR スペクトルを Figure 2-5 に示した。正規品と真正品のスペクトルには違いは見られなかった。正規品と偽造品のスペクトルは約 1600～1700 nm と 2200～2400 nm 付近で異なっていた。正規品とジェネリックのフルコナゾール錠のスペクトルは、2000～2100 nm 付近の極小に違いが見られた。

### 3-7. ラマン散乱分光分析

トリプル・レーザラマン分光測定装置で得られた全サンプルのラマンスペクトルを Figure 2-6 に示した。正規品と真正品のスペクトルには違いがみられなかった。偽造品では蛍光によりピークが確認できず、ジェネリックのフルコナゾール錠は全くピークを示さなかった。

ポータブルラマン散乱分光計で得られた全サンプルのラマンスペクトルを Figure 2-7 に示した。正規品と真正品のスペクトルに違いはなく、偽造品のスペクトルは正規品と明らかに異なっていた。正規品とジェネリックのフルコナゾール錠のスペクトルに違いは見られなかった。

## 4 考察

### 4-1. 個人輸入代行サイトと入手製品

インターネット上では、日本未承認の剤形であるフルコナゾール製剤の錠剤が発売されており、インターネット上には偽造ジフルカン錠が流通することが明らかとなった (Table 2-1)。フルコナゾール製剤は日本では処方箋医薬品であり、個人が自己判断で使用できないことから、個人輸入により消費者が自己判断で不適切な治療をする可能性がある。また、12 サイト中 7 サイトではフルコナゾールの性機能への効能効果が記載されていたが、入手した製品の包装や説明書には性機能への効果に関する記載はなかった。フルコナゾールの性機能に対する効能効果は医薬品として承認されておらずサイト上の広告は不適切であり、消費者が誤った目的で製品を購入する危険性がある。購入した全 12 サイトのうち偽造品を販売していた 1 サイト (サイト 10) では、ウェブサイトに輸入代行事業者の会社住所の記載がなかった。WHO は会社住所の記載がないウェブサイトを介して購入した医薬品の 50%以上が偽造品であったと報告しており、会社住所の記載がないサイトで購入した場合、偽造品を入手する可能性があることが示された

(WHO, 2018)。本研究で得られた偽造品 1 サンプルは、全ての真正品に比べて安価であったため、価格のみで医薬品を購入すると偽造品を入手する可能性があると考えられた。偽造ジフルカンのボトル上のラベルには英語のスペルミスがあり、偽造ジフルカンの錠剤のサイズや色は正規品と異なっていたが、消費者は正規品の視覚的特性を知らない可能性あるため、消費者が外観で偽造鑑別をすることは困難であると考えられた。

#### 4-2. 品質試験

偽造品にはフルコナゾールが含まれておらずシルデナフィルクエン酸塩を含有していたことから、有効成分の定量、含量均一性試験および溶出性において品質不良と判断された (Table 2-4, 2-5, Figure 2-3, 2-4)。偽造品はフルコナゾールを含有していないことから期待される抗真菌効果が得られないと考えられ、シルデナフィルクエン酸塩を含有していることで、普段内服している併用薬との相互作用や、急激な血圧低下や心血管障害等などの副作用が生じる可能性がある (バイアグラ錠および OD フィルム添付文書, 第 1 版)。サンプル No. 12 のジェネリックのフルコナゾール錠について製造販売業者による真正性の回答は得られなかったが、有効成分の定量、含量均一性試験、溶出性の全てにおいて品質は良好であった。

以前に国内で発見された偽造ジフルカンはシルデナフィルを含有しており、本研究で入手した偽造ジフルカン 1 サンプルもシルデナフィルを含有していたことから、シルデナフィルを含有する偽造ジフルカンが国内流入していると考えられ、消費者への注意喚起が必要であると考えられた (厚生労働省, 模造医薬品による健康被害に対する注意喚起)。

#### 4-3. 近赤外分光分析とラマン散乱分光分析

携帯型 NIR 装置および 2 つのラマン分光分析装置を用いた分光分析で、偽造品を検

出可能であった (Figure 2-5, 2-6, 2-7)。ラマン散乱分光分析において、トリプル・レーザラマン分光測定装置では、偽造品は蛍光によりピークを示さなかったが (Figure 2-6)、ポータブルラマン散乱分光計では、偽造品は真正品と異なる波数にピークを示し、スペクトルの違いにより偽造品を検出可能であった (Figure 2-7)。励起波長が長いポータブルラマン散乱分光計では、偽造品は蛍光を發さずスペクトルが得られたことから、適切な波長の機器を選択することが重要であると考えられた。また、NIR とラマン散乱分光分析では 100 mg と 200 mg の錠剤を区別できず、有効成分の定量は困難であった (Figure 2-5, 2-6, 2-7)。トリプル・レーザラマン分光測定装置ではジェネリックのフルコナゾール錠はピークを示さなかったが、ラマン散乱分光分析では錠剤表面の散乱光を測定するため、ジフルカン錠とジェネリックのフルコナゾール錠に含まれる添加剤の違いが影響している可能性が考えられた (Figure 2-6)。

本研究では、据置型の分光分析装置だけではなく、携帯型の分光分析装置を用いて偽造品を鑑別可能であったことから、偽造品の国内流入を防ぐため、税関や医療機関等で偽造品を迅速かつ簡便に検出する方法として、携帯型分析装置による分光分析の利用が期待される。

#### 4-4. 本研究の限界

全ての分析法を検討するために錠数が不足しており、USP に従った 6 錠での溶出試験を実行できず、3 錠で溶出性の確認を行った。本研究では、インターネット上でジフルカン錠 100 mg を販売する全ての日本語サイトから製品を購入しその品質を調査したが得られたジフルカン錠は 11 サンプルであり、サンプル数は限られていた。英語サイトを含めるなど、サンプル数を増やしてさらなる調査を行うことで、より多くの偽造品が見つかる可能性がある。また、偽造品はフルコナゾールを含有しない 1 サンプルのみであり、各分析法の有用性の評価はフルコナゾールを含有する偽造ジフルカン等でさら

に検証する必要がある。研究の限界はあるものの、本研究はシルデナフィルクエン酸塩を含有する偽造ジフルカン錠がインターネット上に流通することを示す数少ない報告の1つである。

## 5. 結論

インターネット上では、12 サイト中 7 サイトでフルコナゾールの効能効能として承認されていない性機能への影響が記載されており、そのうち 1 サイトではジフルカン錠が女性用バイアグラとして広告されていた。インターネット上には、シルデナフィルクエン酸塩を含有する偽造ジフルカン錠が流通していることが明らかとなり、個人輸入の危険性について消費者への情報提供および注意喚起が必要であると考えられた。本研究で入手した偽造ジフルカン錠は、外観観察、品質試験、および分光分析によって検出可能であったが、ジェネリックのフルコナゾール錠は比較対象として正規品が入手できず、異同識別は困難であった。偽造品に対する継続的な対策は、偽造品の蔓延を抑制し、健康被害を防ぐことにつながる。

Table

Table 2-1. 入手サンプルの真正性

Sample No.	Type	Dose (mg)	真正性
1	先発品	100	真正品
2	先発品	100	真正品
3	先発品	100	真正品
4	先発品	100	真正品
5	先発品	100	真正品
6	先発品	100	真正品
7	先発品	100	真正品
8	先発品	100	真正品
9	先発品	100	真正品
10	先発品	100	偽造品
11	先発品	200	真正品
12	ジェネック	100	不明

Table 2-2. ジフルカン錠 100 mg の錠剤の大きさ (mean  $\pm$  SD)

Sample No.	真正性	縦 (mm)	横 (mm)	厚み (mm)
正規品	正規品	6.90 $\pm$ 0.0095	10.03 $\pm$ 0.0071	3.59 $\pm$ 0.0086
1	真正品	6.90 $\pm$ 0.0052	10.03 $\pm$ 0.0078	3.57 $\pm$ 0.0054
2	真正品	6.91 $\pm$ 0.0028	10.06 $\pm$ 0.018	3.56 $\pm$ 0.012
3	真正品	6.90 $\pm$ 0.00047	10.04 $\pm$ 0.016	3.57 $\pm$ 0.020
4	真正品	6.90 $\pm$ 0.0031	10.05 $\pm$ 0.020	3.58 $\pm$ 0.013
5	真正品	6.90 $\pm$ 0.0071	10.03 $\pm$ 0.00047	3.58 $\pm$ 0.012
6	真正品	6.91 $\pm$ 0.0045	10.04 $\pm$ 0.0076	3.59 $\pm$ 0.0075
7	真正品	6.90 $\pm$ 0.0033	10.03 $\pm$ 0.0021	3.58 $\pm$ 0.0074
8	真正品	6.90 $\pm$ 0.0047	10.04 $\pm$ 0.0024	3.58 $\pm$ 0.0061
9	真正品	6.90 $\pm$ 0.0034	10.03 $\pm$ 0.0050	3.55 $\pm$ 0.0077
10	偽造品	7.20 $\pm$ 0.0049	10.43 $\pm$ 0.013	5.92 $\pm$ 0.12

Table 2-3. ジフルカン錠 100 mg の色差

Sample No.	真正性	L	a	b	$\Delta E^*_{ab}$
正規品	正規品	78.12	29.21	8.52	-
1	真正品	77.59	30.79	8.65	1.67
2	真正品	77.83	30.79	8.31	1.61
3	真正品	77.26	31.27	8.82	2.25
4	真正品	77.49	30.57	8.46	1.50
5	真正品	77.32	31.59	8.94	2.54
6	真正品	77.41	31.10	8.79	2.03
7	真正品	77.86	30.71	8.46	1.52
8	真正品	77.57	31.10	8.67	1.97
9	真正品	77.16	31.79	9.02	2.80
10	偽造品	64.71	37.93	15.00	17.26

色差は $\Delta E^*_{ab}$  で表される。 $\Delta E^*_{ab} = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$

Table 2-4. 有効成分の定量と含量均一性試験の結果

Sample		Content rate to label claim (%)									mean	SD	AV	Judge
No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
1	100.2	101.5	101.0	100.8	101.5	99.6	101.0	99.5	98.8	99.0	100.3	1.0	2.3	pass
2	104.6	102.9	102.8	103.2	103.6	102.9	104.1	104.0	105.0	103.7	103.7	0.7	3.9	pass
3	103.0	102.5	102.5	101.2	101.2	100.6	101.2	99.4	99.0	100.9	101.1	1.2	2.9	pass
4	101.4	102.4	104.4	101.1	99.7	102.2	102.4	101.7	101.4	102.3	101.9	1.2	3.2	pass
5	101.7	103.5	102.2	100.2	99.6	100.3	102.7	100.2	100.6	101.3	101.2	1.2	2.9	pass
6	103.4	102.4	104.0	103.7	101.6	100.7	102.2	101.5	102.5	102.8	102.5	1.0	3.4	pass
7	101.7	103.5	102.0	101.8	100.5	102.3	100.8	100.2	101.3	99.1	101.3	1.2	2.8	pass
8	102.1	102.4	101.4	102.6	100.2	99.8	98.1	101.5	101.5	101.0	101.1	1.3	3.1	pass
9	101.5	101.6	103.9	103.1	101.1	103.9	101.7	102.3	103.6	102.4	102.5	1.0	3.4	pass
10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	-	fail
11	103.8	103.4	103.9	103.3	105.9	104.1	102.4	102.0	104.1	102.1	103.5	1.1	4.6	pass
12	101.1	100.1	98.4	100.1	99.9	100.7	99.1	99.1	98.7	98.7	99.6	0.9	2.1	pass

ND; Not detected



Table 2-5. 溶出性の確認の結果

Sample No.	Dissolution rate to label claim (%)			mean	SD
	1	2	3		
1	89.2	99.2	98.2	95.5	4.5
2	90.2	99.6	90.4	93.4	4.4
3	98.5	100.4	99.0	99.3	0.8
4	90.4	99.5	89.2	93.0	4.6
5	98.4	99.6	93.6	97.2	2.6
6	89.0	98.7	95.2	94.3	4.0
7	96.7	98.2	95.7	96.9	1.0
8	93.0	96.9	92.0	94.0	2.1
9	92.6	95.6	92.7	93.6	1.4
10	ND	ND	ND	-	-
11	93.6	99.6	95.6	96.3	2.5
12	95.3	96.3	93.2	94.9	1.3

ND; Not detected

Figure

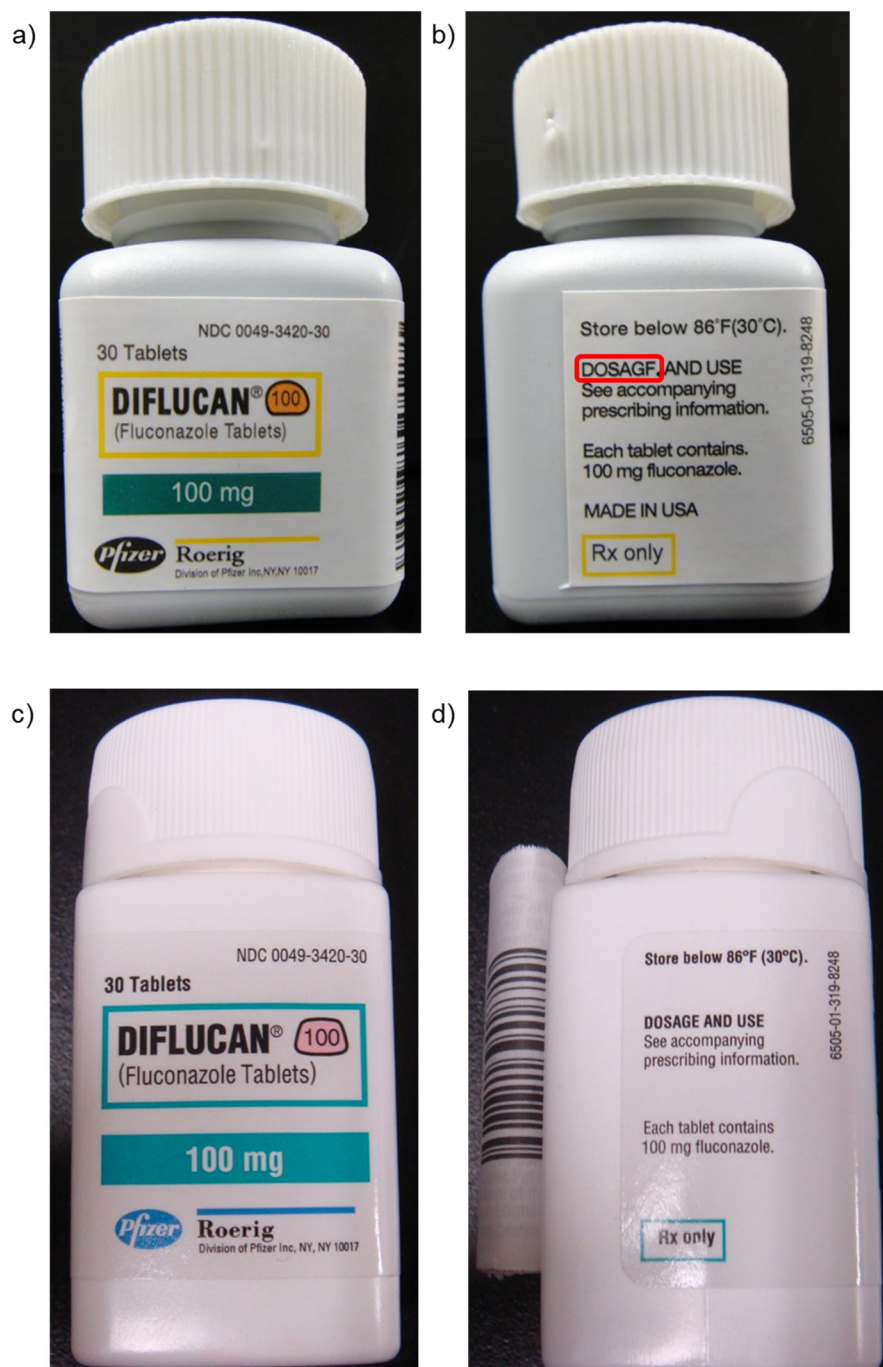


Figure 2-1. 偽造品（サンプル No. 10）と正規品のボトルの写真

a) 偽造品ボトルの前面, b) 偽造品ボトルの側面, c) 正規品ボトルの前面, d) 正規品ボトルの側面

偽造品ボトルには「DOSAGF」という英語のスペルミスと思われる記載があった。

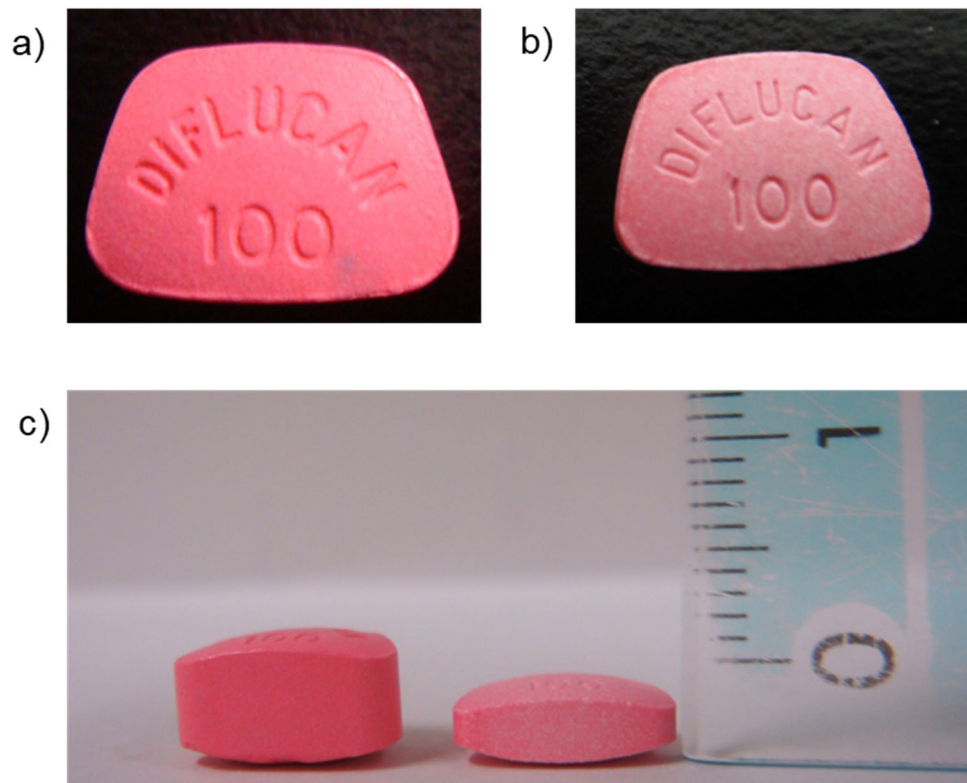


Figure 2-2. 偽造品（サンプル No. 10）と正規品の錠剤の写真

a) 偽造品の錠剤表面, b) 正規品の錠剤表面, c) 偽造品（左）と正規品（右）の錠剤側面

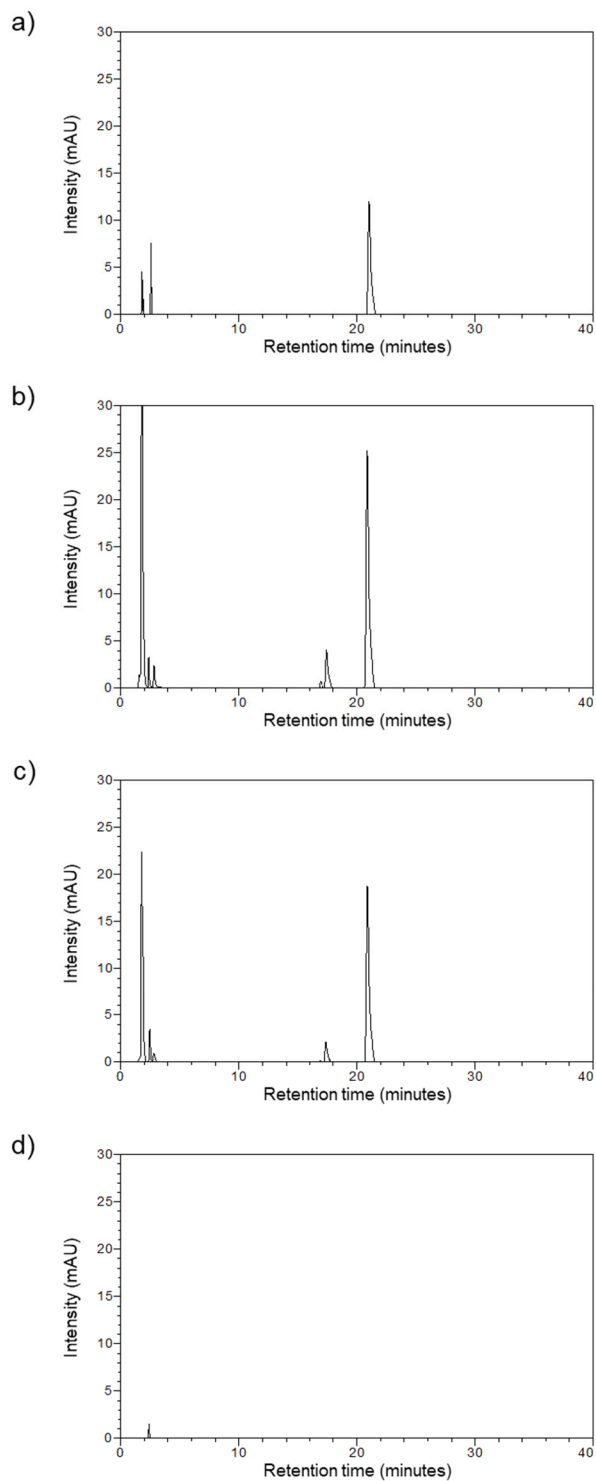


Figure 2-3. HPLC で得られた波長 293 nm でのクロマトグラム

a) シルデナフィルクエン酸塩の RS, b) サンプル No. 10 (偽造品), c) シルデナフィルクエン酸塩の RS とサンプル No. 10 の混合物 (1:1, v/v), d) フルコナゾールの RS

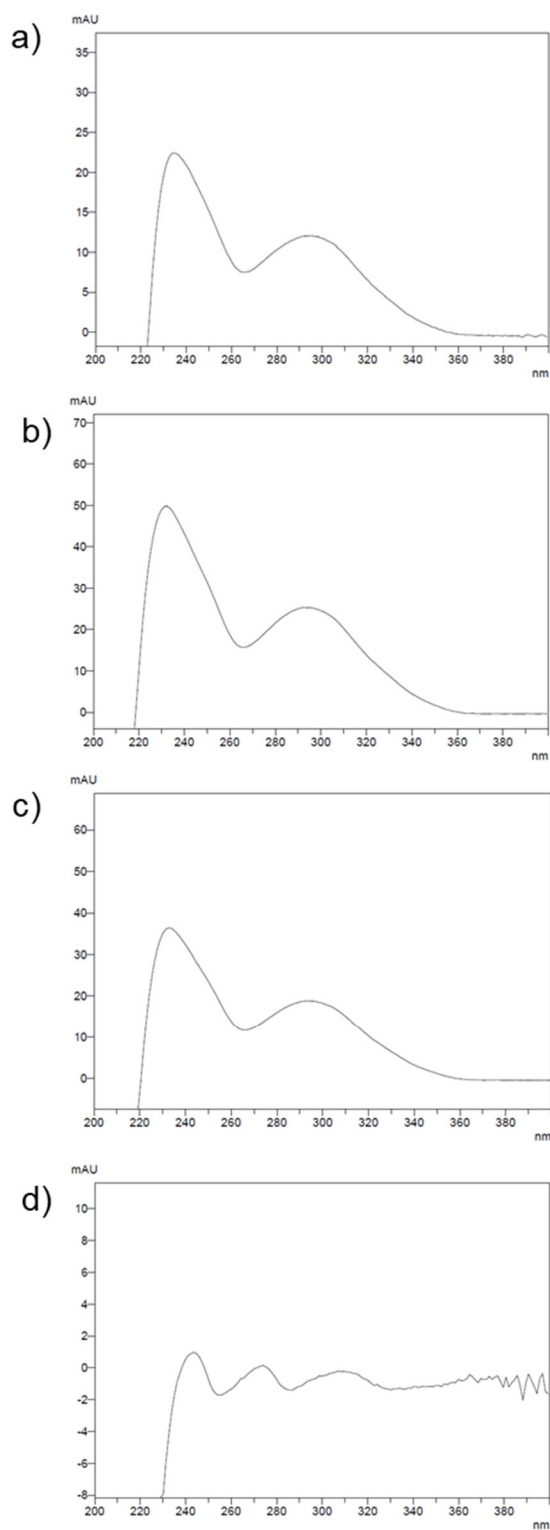


Figure 2-4. HPLC で得られた約 21 分のピークの UV スペクトル

a) シルденаフィルクエン酸塩の RS, b) サンプル No. 10 (偽造品), c) シルденаフィルクエン酸塩の RS とサンプル No. 10 の混合物 (1:1, v/v), d) フルコナゾールの RS

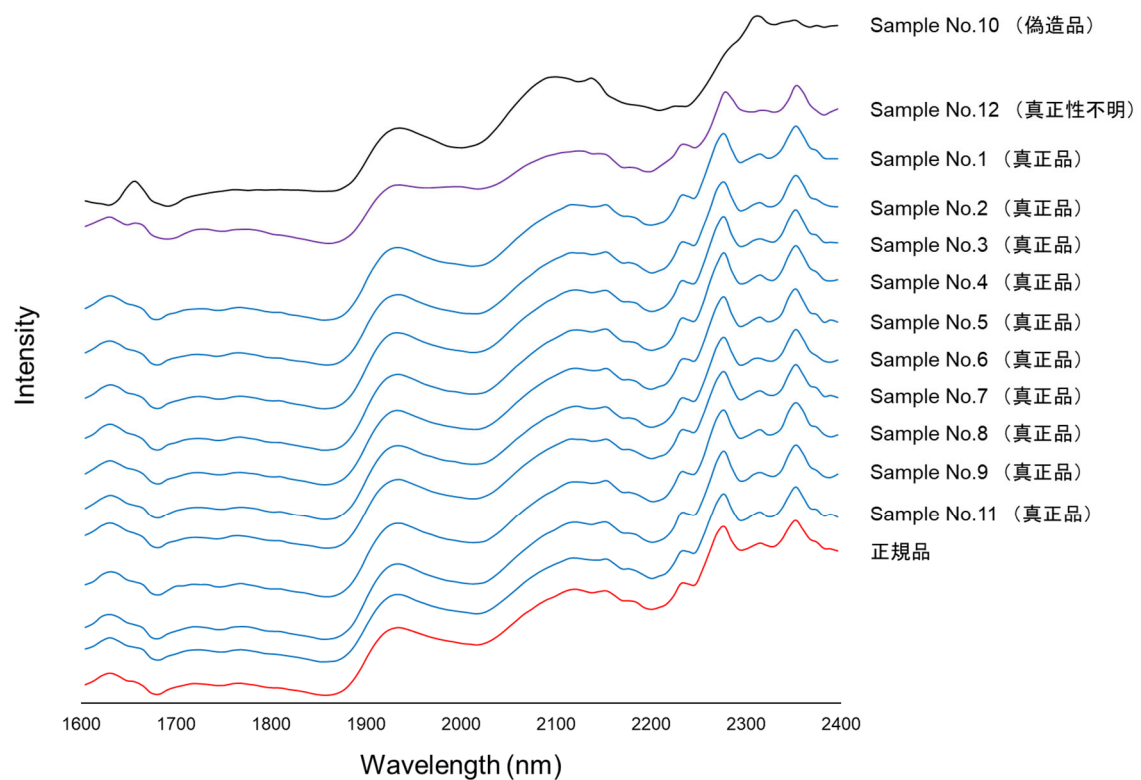


Figure 2-5. 正規品と全サンプルの NIR スペクトル

赤; 正規品 (n = 1) , 青; 真正品 (n = 10) , 黒; 偽造品 (n = 1) , 紫; 真正性不明品 (n = 1)

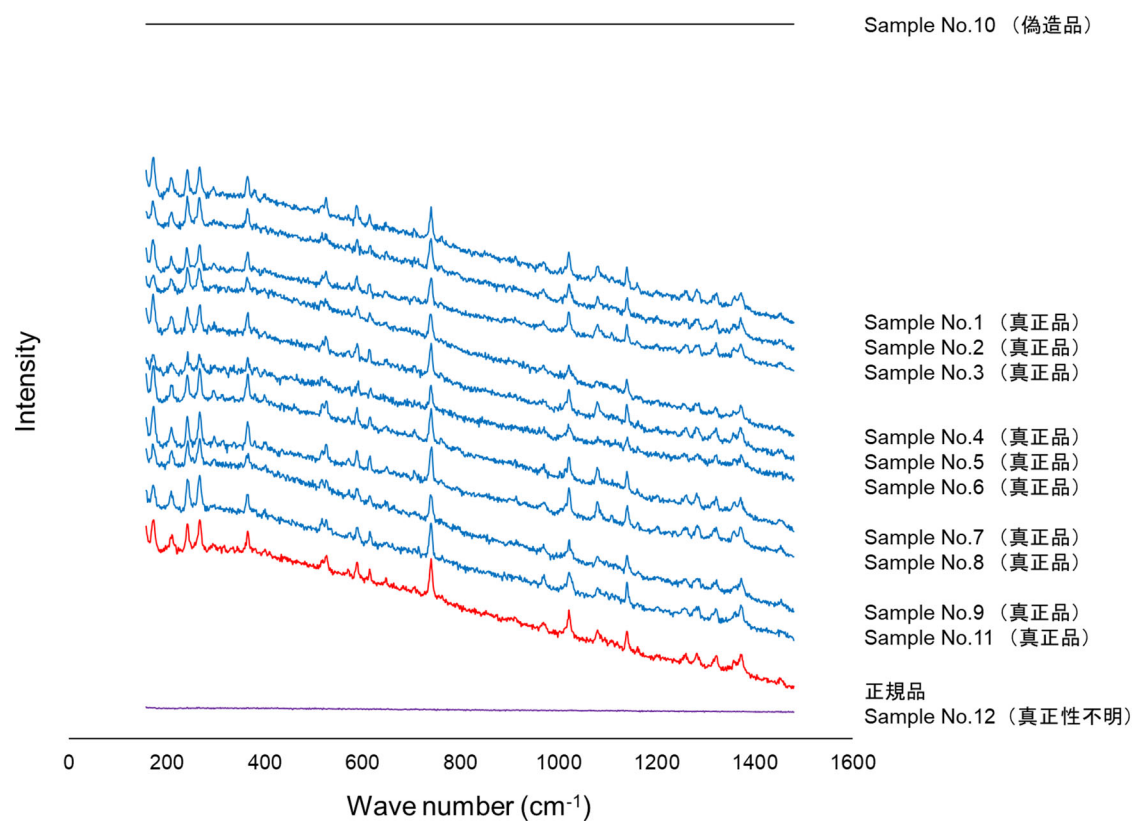


Figure 2-6. トリプル・レーザラマン分光測定装置で得られた正規品と全サンプルのラマンスペクトル

赤; 正規品 (n = 1) , 青; 真正品 (n = 10) , 黒; 偽造品 (n = 1) , 紫; 真正性不明品 (n = 1)

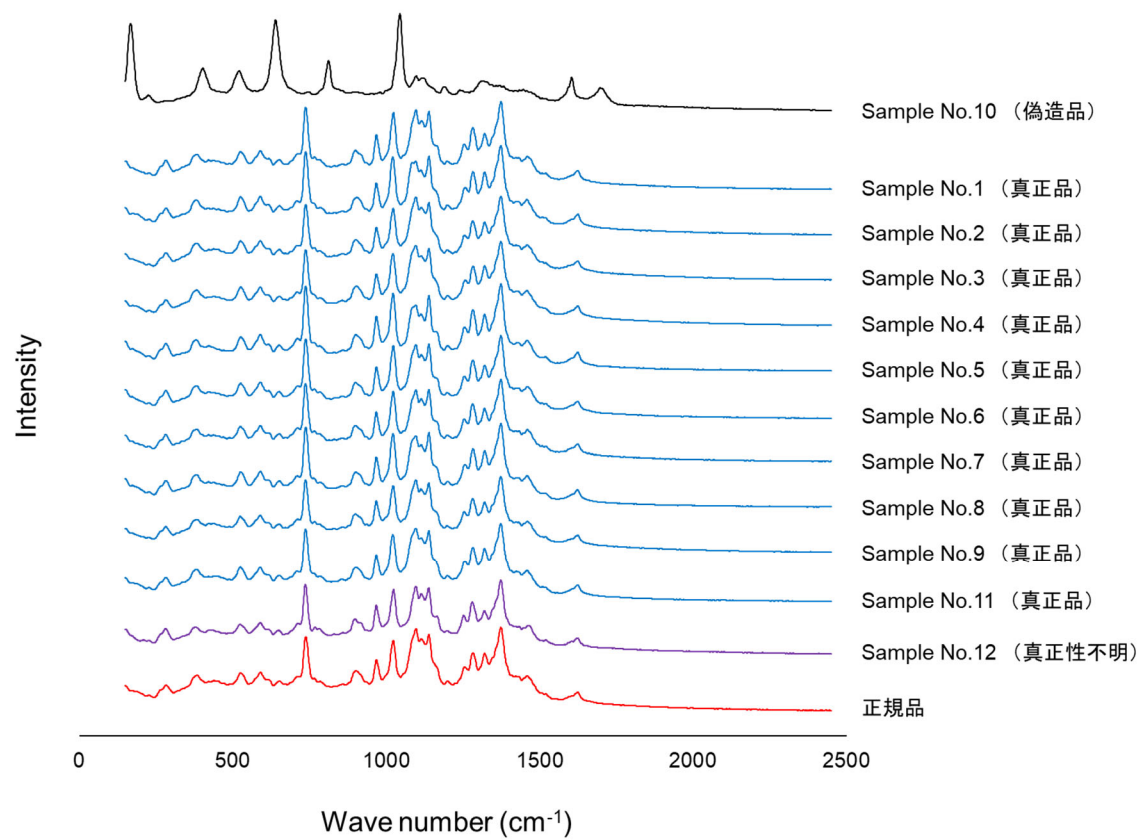


Figure 2-7. ポータブルラマン散乱分光計で得られた正規品と全サンプルのラマンスペクトル  
 赤; 正規品 (n = 1) , 青; 真正品 (n = 10) , 黒; 偽造品 (n = 1) , 紫; 真正性不明品 (n = 1)



### 第3章 外観観察による偽造医薬品検出

#### 概要

【背景】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。偽造品検出のための医薬品の品質調査として真正性調査や品質試験が行われるが、多大な時間と労力と要する。偽造品の国内流入ならびに健康被害を防ぐため、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の確立が必要である。本研究では、個人輸入代行サイトや医薬品の観察により、分析装置を用いずに偽造品を検出する方法を検討した。

【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ルス錠、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・考察】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。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。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 ( $p < 0.05$ )。税関申告表記として、「card」や「雑貨」など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。

## 1. 背景

当研究室ではインターネットを介して個人輸入された医薬品の品質調査を行ってきた。個人輸入された医薬品には偽造品の混在が確認されており、厚生労働省は個人輸入の危険性について消費者に対して注意喚起を行うとともに、違法なサイトの閉鎖などの対策を講じてきた（厚生労働省，医薬品等を海外から購入しようとする方へ）。製薬企業もまた、偽造されない工夫や、サプライチェーンの安全性の確保などを行っているが、医薬品の偽造は増加している（正札ら，2014）。

偽造品を検出する方法として、当研究室では製造会社への真正性調査を実施してきた。真正性調査では、入手製品に記載の医薬品の製造会社に質問票や写真、必要であれば実際の製品を送付し、製造会社により承認許可を得た製品であるかを調査する。しかし、真正性調査は製造会社の協力を必要とし、調査によっては多大な労力と時間を要する。研究室での偽造品検出法としては、局方に準じた定性定量試験、含量均一性試験、溶出試験などの品質試験を実施してきたが、品質試験の実施には、設備および試薬の確保に加え、実験技術の習得が必要である。また医薬品の流通実態の調査では多くの検体を試験する必要がある、検体数の増加に伴い試験を実施するにあたり多大な労力や費用、時間が必要となる。そこで本研究では、個人輸入代行サイトや梱包上の郵便ラベルと一次、二次包装の情報を調査し、外観観察から分析装置を用いずに効率的に偽造品を検出する方法を検討した。

インターネット上には多くの個人輸入代行サイトがあり、様々な医薬品を取り扱っている。中でも ED 治療薬においては、実際に受診する必要がないことからしばしば個人輸入が利用されているが、個人輸入された ED 治療薬において偽造品が報告されている（Lee et al., 2017; 厚生労働省，平成 23 年度「インターネット販売製品の買上調査」の結果について; Pfizer, 偽造 ED 治療薬 4 社合同調査結果, 2016; Sanada et al., 2020a; Zhu et al., 2020; 木村ら，2011）。本研究では、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 ED 治療薬であるシアリス錠、レビトラ錠、バイアグラ錠、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ジフルカン錠を対象として、外観観察による偽造品の検出を検討した。

## 2. 方法

### 2-1. 対象サイトと製品

対象医薬品は、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であり、全てインターネット上の個人輸入代行サイトを介して個人輸入した (Sanada et al., 2020a; Zhu et al., 2020; 木村ら, 2011; 木村ら, 2016)。購入サイトは全 63 サイトであった。同一サイトから包装形態が異なる複数製品を購入した場合や、同一サイトから分割発送で届いた場合は別製品としたため製品数は全 99 製品であった。入手製品中、製造会社への真正性調査で真正性が不明であった製品は対象外とした。

シアリス錠は 2014 年 3 月 5 日から 10 日に 23 サイトから注文した、全 38 製品 (真正品 9 製品、偽造品 29 製品) であった。レビトラ錠は 2015 年 6 月 22 日から 7 月 8 日に 15 サイトから注文した、全 28 製品 (真正品 11 製品、偽造品 17 製品) であった。バイアグラ錠は 2011 年 5 月 23 日から 31 日に 14 サイトから注文した、全 22 製品 (真正品 4 製品、偽造品 18 製品) であった。ジフルカン錠は 2014 年 8 月 26 日から 11 月 12 日に 11 サイトから注文した、全 11 製品 (真正品 10 製品、偽造品 1 製品) であった。

### 2-2. 観察項目

個人輸入代行サイトに記載された内容を詳細に観察し、偽造品出現率を調査した。観察項目は、「問い合わせ先 (電話番号)」、「問い合わせ先 (FAX 番号)」、「問い合わせ先 (E-mail)」、「問い合わせメールフォーム」、「輸入代行業者名称または氏名」、「輸入代行業者住所 (本社)」、「輸入代行業者代表者名 (責任者名)」、「日本支店」、

「価格」、「送料」、「支払い時期」、「支払い方法」、「商品引渡時期」、「返品の特約」、「写真掲載」、「商品名」、「用法用量」、「効能効果」、「副作用」、「医師や薬剤師への相談の推奨」、「個人輸入に関する記載」、「個人輸入の購入数量制限」、「特定商取引法への言及」、「薬事法に関する記載」、「相談先」、「SSL 採用」、「プライバシーポリシー」の 27 項目であった。

梱包上の郵便ラベルと一次、二次包装について詳細に観察し、偽造品出現率を調査した。観察項目は、「発送国」、「発送元会社名または発送者名」、「発送元会社住所」、「税関申告表記」、「包装形態」、「添付文書」、「Lot/Batch No.」、「使用期限」、「製造国」の 9 項目あった。

## 2-3. 解析

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（郷式, 2008）。統計解析は、SPSS Statistic version 25（IBM Corp, Armonk, NY, USA）を用いた。

## 3. 結果

### 3-1. サイト記載項目

全 63 サイト（真正品販売サイト 23 サイト、偽造品販売サイト 40 サイト）におけるサイト記載内容 27 項目について、記載の有無と真正性との関連性を調査し偽造品出現率を算出した（Table 3-1）。

問い合わせ先（電話番号）、問い合わせ先（FAX 番号）、問い合わせ先（E-mail）、問い合わせメールフォームの 4 項目は全てサイトへの問い合わせ方法の記載であり、どれか 1 つの記載があれば連絡は可能と考えられる。全サイトの中で、4 項目全ての記載がないサイトは偽造品販売サイト 1 サイトのみであった。電話番号の記載があるサイト

の偽造品出現率は 58.3%で、記載がないサイトでは 70.4%であり、有意差は認められなかった。FAX 番号の記載があるサイトの偽造品出現率は 26.3%で、記載がないサイトでは 79.5%であり、FAX 番号の記載がないサイトの偽造品出現率は有意差に高かった ( $p < 0.01$ )。E-mail アドレスの記載があるサイトの偽造品出現率は 73.6%で、記載がないサイトでは 10.0%であり、E-mail アドレスの記載があるサイトの偽造品出現率は有意差に高かった ( $p < 0.01$ )。問い合わせメールフォームの記載があるサイトの偽造品出現率は 62.5%で、記載のないサイトでは 71.4%であり、有意差は認められなかった。E-mail アドレスのみの観察では記載のない真正品販売サイトが存在したが、E-mail での連絡方法として E-mail アドレスの記載と問い合わせメールメールフォームの記載の両方を考慮すると、真正品では全てのサイトにどちらかの記載があった。

輸入代行業者名称または氏名の記載があるサイトの偽造品出現率は 44.1%で、記載がないサイトでは 86.2%であり、輸入代行業者の名称や氏名の記載がないサイトの偽造品出現率は有意に高かった ( $p < 0.01$ )。輸入代行業者住所の記載があるサイトの偽造品出現率は 34.5%で、記載がないサイトでは 88.2%であり、輸入代行業者住所の記載がないサイトの偽造品出現率は有意差に高かった ( $p < 0.01$ )。輸入代行業者代表者名の記載があるサイトの偽造品出現率は 45.8%で、記載がないサイトでは 74.4%であり、代表者名の記載がないサイトの偽造品出現率は有意に高かった ( $p < 0.05$ )。日本支店の記載があるサイトの偽造品出現率は 60.0%で、記載がないサイトでは 63.8%であり、有意差は認められなかった。日本支店の記載があるサイトは全サイト中 5 サイトのみであった。

価格の記載があるサイトの偽造品出現率は 62.9%であった。全 63 サイトのうち 62 サイトに価格の記載があり、偽造品販売サイト 1 サイトを除く 62 サイトで価格が記載されていることが明らかとなった。送料の記載があるサイトの偽造品出現率は 64.0%で、記載がないサイトでは 61.5%であり、有意差が認められなかった。支払い時期の記載があるサイトの偽造品出現率は 50.0%で、記載がないサイトでは 81.5%であり、支払い時

期の記載がないサイトの偽造品出現率は有意に高かった ( $p < 0.05$ )。支払い方法の記載があるサイトの偽造品出現率は 64.4%で、記載がないサイトでは 50.0%であり、有意差は認められなかった。商品引渡時期の記載があるサイトの偽造品出現率は 63.2%で、記載がないサイトでは 66.7%であり、有意差は認められなかった。返品の特約の記載があるサイトの偽造品出現率は 61.4%で、記載がないサイトでは 83.3%であり、有意差は認められなかった。

商品の写真が掲載されているサイトの偽造品出現率は 61.4%で、掲載がないサイトでは 83.3%であり、有意差は認められなかった。しかし、写真は掲載されているが写真とは異なる包装形態の商品が届いたサイトも存在した。商品名の記載がないサイトは存在しなかった。用法用量の記載があるサイトの偽造品出現率は 76.9%で、記載がないサイトでは 14.3%であり、用法用量の記載があるサイトの偽造品出現率は有意に高かった ( $p < 0.05$ )。効能効果の記載があるサイトの偽造品出現率は 69.6%で、記載がないサイトでは 14.3%であり、効能効果の記載があるサイトの偽造品出現率は有意に高かった ( $p < 0.01$ )。一部のジフルカン販売サイトでは、ジフルカンが女性用バイアグラとして広告されており（第2章）、個人輸入代行サイトには、本来の効能効果に加えて医薬品として承認されていない効果が記載されている可能性がある。副作用の記載があるサイトの偽造品出現率は 73.5%で、記載がないサイトでは 51.7%であり、有意差は認められなかった。医師や薬剤師への相談の推奨に関しての記載があるサイトの偽造品出現率は 60.0%で、記載がないサイトでは 69.6%であり、有意差は認められなかった。医師や薬剤師への相談について、副作用がでた際の相談推奨や、持病や併用薬がある場合の相談推奨など条件が限定されて記載されている場合は、記載無とした。

個人輸入に関する記載があるサイトの偽造品出現率は 51.4%で、記載がないサイトでは 80.8%であり、個人輸入に関する記載がないサイトの偽造品出現率は有意に高かった ( $p < 0.05$ )。個人輸入の購入数量制限の記載があるサイトの偽造品出現率は 46.9%で、

記載がないサイトでは 80.6%であり、個人輸入の購入数量制限の記載がないサイトの偽造品出現率は有意に高かった ( $p < 0.05$ )。「個人使用の量を超えない量を輸入すること」との記載は記載有とし、「原則として制限なし」との記載は記載無とした。個人輸入に関する記載と個人輸入の購入数量制限の両方の記載がないサイトは 16 サイトであり、16 サイト中偽造品販売サイトは 12 サイトであった。個人輸入に関する記載はあるが、個人輸入の購入数量制限についての記載がないサイトは 15 サイトであり、15 サイト中偽造品販売サイトは 13 サイトあった。個人輸入の数量制限について記載はあるが、個人輸入に関する記載（個人輸入の説明）がないサイトは 10 サイトであり、10 サイト中偽造品販売サイトは 9 サイトであった。特定商取引法への言及の記載があるサイトの偽造品出現率は 28.0%で、記載がないサイトでは 86.8%であり、特定商取引法への言及の記載がないサイトの偽造品出現率は有意に高かった ( $p < 0.01$ )。薬事法に関する記載があるサイトの偽造品出現率は 33.3%で、記載がないサイトでは 66.7%であり、有意差は認められなかった。相談先の記載があるサイトの偽造品出現率は 71.4%で、ないサイトでは 61.2%であり、有意差は認められなかった。SSL 採用の記載があるサイトの偽造品出現率は 53.8%で、記載がないサイトでは 79.2%であり、有意差は認められなかった。プライバシーポリシーの記載があるサイトの偽造品出現率は 60.5%で、記載がないサイトでは 68.0%であり、有意差は認められなかった。

### 3-2. 梱包上の郵便ラベルと一次、二次包装の観察項目

全 99 製品（真正品 34 製品、偽造品 65 製品）における記載内容 9 項目について、真正性との関連性を調査し偽造品出現率を算出した（Table 3-2）。

郵便ラベル記載情報として、「発送国」、「発送元会社名または発送者名」、「発送元会社住所」、「税関申告表記」を観察した。発送国は全 7 カ国であった。アメリカ、インド、シンガポール、タイから発送された製品は全て真正品であり、中国、日本から



発送された製品は全て偽造品であった。日本発送の製品について、発送国としての記載はなかったが郵便に日本の切手が貼られて届いたため、日本発送とした。香港発送の製品は 20 製品中 1 製品が真正品であり、偽造品出現率は 95.0%であった。発送元会社名または発送者名の記載がある製品の偽造品出現率は 78.0%で、記載がないサイトでは 5.9%であり、発送元会社名または発送者名の記載があるサイトの偽造品出現率は有意に高かった ( $p < 0.01$ )。発送元会社名または発送者名として記載無としたものは、記載はあるが解読不能なものであり記載が何もない製品はなかった。発送元会社住所の記載がある製品の偽造品出現率は 64.6%であった。全ての真正品と偽造品 62 製品に発送元会社住所が記載されており、日本の切手が貼られた郵便で届いた偽造品 3 製品のみ発送元会社住所の記載がなかった。税関申告表記は 15 種類あり、「Gift」と記載されていた製品が最も多く 27 製品であり、「雑貨」と記載されていた製品が 2 番目に多く 20 製品であった。税関申告表記が「Commercial Sample」、「DF100-30」、「Health Products」、「Medical Supply」、「Merchandise」、「Other」、「Supplement」であった製品は全て真正品であり、「card」、「Men's T-shirt」、「健康品」、「雑貨」、「中国茶/茶製品」、「日用品」、「保健品」であった製品は全て偽造品であった。「Gift」と記載されていた製品は 12 製品が真正品、15 製品が偽造品であり、偽造品出現率は 55.6%であった。真正品 3 製品と偽造品 10 製品は、記載がないまたは解読不能であった。税関申告表記として、郵便ラベルに「Gift」、「Commercial Sample」、「Document」、「Other」の 4 つのチェック欄がある郵便が複数存在したため、「Gift」と記載されていた製品数が最も多かった可能性が考えられた。

入手製品観察情報として、「包装形態」、「添付文書」、「Lot/Batch No.」、「使用期限」、「製造国」を観察した。包装形態は全 4 形態で、バラ、ヒート、ボックス、ボトルであった。バラまたはヒート製品は全て偽造品であった。ボックス製品の偽造品出現率は 55.8%であり、ボトル製品の偽造品出現率は 46.4%であった。シアリスとレビト

ラでは 4 形態全ての製品が存在したが、バイアグラはヒートとボックスとボトル製品、ジフルカンにはボトル製品のみ存在した。添付文書がある製品の偽造品出現率は 52.2%で、ない製品では 93.8%であり、添付文書がない製品の偽造品出現率は有意に高かった ( $p < 0.01$ )。添付文書がない真正品は 2 製品で、バイアグラ 1 製品とジフルカン 1 製品でありどちらもボトル製品であった。Lot/Batch No.がある製品の偽造品出現率は 58.8%で、ない製品では 94.7%であり、Lot/Batch No.がない製品の偽造品出現率は有意に高かった ( $p < 0.01$ )。使用期限がある製品の偽造品出現率は 62.1%で、ない製品では 91.7%であり、有意差は認められなかった。製造国が、オーストラリア、スペイン、ドイツ、トルコ、フランスの製品は全て真正品であり、イギリスの製品は全て偽造品であった。製造国がアメリカの製品は 11 製品が真正品、9 製品が偽造品であり、偽造品出現率は 45.0%であった。製造国の記載がない製品は 44 製品あり、偽造品出現率は 97.7%であった。バラ製品は全てプラスチックバッグに錠剤のみが入れられた状態で届いたため、添付文書、Lot/Batch No.、使用期限、製造国の記載がなかった。ヒート製品は 20 製品中 19 製品で、ヒートの端に Lot/Batch No.と使用期限の記載があったが、添付文書と製造国の記載がなかった。ヒート製品 20 製品中 1 製品は、バラ錠を透明なプラスチックで密封包装したヒート製品であり、添付文書、Lot/Batch No.、使用期限、製造国の記載がなかった。ボトル製剤の真正品 1 製品は、透明なボトルにバラ錠が詰め替えられたものであり、添付文書、Lot/Batch No.、使用期限、製造国の記載がなかった。

包装形態がバラまたはヒートである製品は全て偽造品であったことから、ボックスとボトル製品のみを用いて、添付文書、Lot/Batch No.、使用期限、製造国に関して偽造品出現率を観察した結果、Lot/Batch No.の記載がない製品の偽造品出現率が有意に高く ( $p < 0.05$ )、添付文書、使用期限、製造国において偽造品出現率に有意差は認められなかった (Table 3-3)。

## 4. 考察

### 4-1. サイト記載項目

サイト記載項目から偽造品出現率を調査したところ、27 項目中「問い合わせ先（FAX 番号）」、「問い合わせ先（E-mail）」、「輸入代行業者名称または氏名」、「輸入代行業者住所」、「輸入代行業者代表者名」、「支払い時期」、「用法用量」、「効能効果」、「個人輸入に関する記載」、「個人輸入の購入数量制限」、「特定商取引法への言及」の 11 項目で有意差が認められた。しかし、「問い合わせ先（E-mail）」、「用法用量」、「効能効果」については記載があるサイトでの偽造品出現率が有意に高く、これらの項目の記載事項の有無から真正性を考えると誤った判断となる可能性がある。また、偽造品販売サイトだけでなく、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（Table 3-1）。

輸入代行業者名称または氏名、住所、代表者名の記載がない場合の偽造品出現率が有意に高かったことから、偽造品販売サイトでは輸入代行業者の会社情報を記載していないケースが多いことが明らかとなった。問い合わせ先（電話番号）や、問い合わせ先（FAX 番号）の記載がない場合の偽造品出現率も高い傾向にあったことから、住所や連絡先の記載がないサイトが偽造品を販売している可能性が高いことが示唆された（WHO, 2018）。日本支店の記載があったのは 5 サイトのみであり、実際に日本支店がない場合もあると考えられる。しかし、日本発送であった 3 製品は日本支店の記載があった 5 サイトとは異なるサイトから購入した製品であり、少なくとも日本発送の 3 製品を販売していたサイトは、日本支店があるもののウェブサイト上には記載していなかったと考えられた。

価格はほぼ全てのサイトで記載されており、商品名は全てのサイトで記載されていたため、これらの項目は偽造品検出における確認項目として重要ではないと考えられた。写真の掲載はあるが写真とは異なる包装形態の製品が届いたサイトがあり、サイト上で

は実際の製品とは異なる写真を掲載している場合があるため注意が必要である。効能効果の記載がないサイトは7サイトのみであり、偽造品販売サイトであっても効能効果の記載がある場合が多かった。

個人輸入に関する記載や特定商取引法への言及の記載がない場合、有意に偽造品出現率が高く、偽造品販売サイトでは規制関連項目を未記載の可能性が高いことが示唆された。薬事法の記載では、記載がある場合に比べて記載がない場合は偽造品出現率が高かったが、有意差は認められなかった。

消費者に個人輸入について注意喚起することに加えて、サイト観察により偽造品を取り扱うサイトの特徴を把握し情報提供することで、偽造品の購入を阻止することにつながる可能性がある。サイト記載情報から全ての偽造品を検出することは困難であったが、偽造品にアクセスしないためには不適切な記載が認められるサイトからの購入を回避することが重要であると考えられた。

#### 4-2. 梱包上の郵便ラベルと一次、二次包装の観察項目

製品記載項目から偽造品出現率を調査したところ、9項目中「発送元会社名または発送者名」、「添付文書」、「Lot/Batch No」の3項目で有意差が認められた（Table 3-2）。

発送国ごとの偽造品出現率は、香港発送品を除いて0%または100%であった。発送国が中国、日本の製品は全て偽造品であったため、これらの国から発送されていた場合偽造を疑う要因となりうると考えられた。また、日本の切手が貼られた郵便で届いた日本発送の製品は、そもそも個人輸入製品とはいえず違法である。発送元会社名または発送者名の記載がある場合の偽造品出現率が有意に高かったが、これは記載があっても読めない場合が多かったためであると考えられた。記載無としたものは全て、記載はあるが解読不能なものであり、何も記載されていない製品は存在しなかった。解読不能であっ

たのは真正品 16 製品と偽造品 1 製品であり、記載されている文字が解読できず発送者が特定できない場合でも真正品である可能性がある。発送元住所は日本発送である偽造品 3 製品以外の全ての製品で記載があり、国際郵便で届く場合は発送者名と住所は記載されている傾向があった。これは国際郵便の郵便ラベルに、発送者や税関申告表記の記載欄があるためであると考えられる。日本発送の偽造品 3 製品は記載項目を示した郵便ラベルがなく、封筒に宛名と発送者名および発送元会社の E-mail アドレスのみが記載されていた。税関申告表記には様々な記載が存在したが、偽造品に記載されていた「card」、「Men's T-shirt」、「中国茶/茶製品」は明らかに医薬品とは異なるカテゴリーであり、医薬品ではない表記をすることで偽造品として税関で差し止めになることを防ぐことを目的としている可能性がある。郵便ラベルに記載の情報は荷物を開封せずに確認できるため、税関での確認や消費者が比較的早い段階で偽造を疑う重要な項目となる可能性が示唆された。

バラまたはヒート製品の偽造品出現率は 100%であり、外箱が無いなど製品包装が不十分な場合は偽造品である可能性が高いと考えられた。添付文書と Lot/Batch No.の記載では、記載がない場合の偽造品出現率が有意差に高かったが、これは包装形態に依存した結果である可能性が高い。偽造品であるバラまたはヒート製品は全て外箱などの 2 次包装がないため添付文書が同封されておらず、またバラ製品では Lot/Batch No.、使用期限、製造国を含む製品情報の記載が全くないため偽造品出現率は高くなると考えられた。よって、最初のステップとして包装形態の確認が有用である可能性が示唆された。さらにボックスとボトル製品のみを対象として、添付文書、Lot/Batch No.、使用期限、製造国の記載を観察したところ、Lot/Batch No.の記載がない製品の偽造品出現率が有意に高かったことから ( $p < 0.05$ )、包装形態がバラまたはヒート、または Lot/Batch No.の記載無の 2 項目に該当する製品は偽造品である可能性が高いことが示唆され、それらの製品を優先して調査することで効率的に偽造品を検出できる可能性が示唆された (Table 3-

2, 3-3)。

#### 4-3. 本研究の限界

本研究は ED 治療薬 3 種と抗真菌薬 1 種についての調査でありサイト数や製品数が限られていたため、対象薬を広げて更なる調査を行うことで、より多くの特徴を把握できると考えられる。また、製品購入時のサイト抽出は特定のキーワードや条件下で行われており、インターネット上に存在する全サイトからは製品を購入できなかった。サイト観察では特定商取引法や薬事法関連の項目を中心に観察したが、項目数を増やして調査することでより詳細な検出ポイントを抽出できる可能性がある。一次、二次包装の記載の観察においても、確認項目数を増やすなどデータを蓄積し、より詳細な検討が必要である。今回抽出された項目を今後の実態調査に利用し、妥当性を検証することが課題として考えられた。

#### 5. 結論

偽造品に特徴的なサイト情報、梱包および製品包装の詳細が明らかとなり、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。外観観察は多大な費用や時間が必要ないことに加え、高度な設備や技術が不要であることから、今後さらにデータを蓄積し検証実験を行うことで効率的な偽造品の検出に役立つと考えられた。

Table

Table 3-1. サイト記載項目と偽造品出現率 (1/2)

No.	サイト記載項目		真性品 <sup>※1</sup> (n = 23)	偽造品 <sup>※1</sup> (n = 40)	偽造品 出現率 (%)	p 値 <sup>※2</sup>
1	問い合わせ先 (電話番号)	有	15	21	58.3	0.473
		無	8	19	70.4	
2	問い合わせ先 (FAX 番号)	有	14 <sup>b</sup>	5 <sup>a</sup>	26.3	< 0.01
		無	9 <sup>a</sup>	35 <sup>b</sup>	79.5	
3	問い合わせ先 (E-mail)	有	14 <sup>a</sup>	39 <sup>b</sup>	73.6	< 0.01
		無	9 <sup>b</sup>	1 <sup>a</sup>	10.0	
4	問い合わせメールフォーム	有	21	35	62.5	1.000
		無	2	5	71.4	
5	輸入代行業者名称または氏名	有	19 <sup>b</sup>	15 <sup>a</sup>	44.1	< 0.01
		無	4 <sup>a</sup>	25 <sup>b</sup>	86.2	
6	輸入代行業者住所 (本社)	有	19 <sup>b</sup>	10 <sup>a</sup>	34.5	< 0.01
		無	4 <sup>a</sup>	30 <sup>b</sup>	88.2	
7	輸入代行業者代表者名 (責任者名)	有	13 <sup>b</sup>	11 <sup>a</sup>	45.8	< 0.05
		無	10 <sup>a</sup>	29 <sup>b</sup>	74.4	
8	日本支店	有	2	3	60.0	1.000
		無	21	37	63.8	
9	価格	有	23	39	62.9	-
		無	0	1	100.0	
10	送料	有	18	32	64.0	1.000
		無	5	8	61.5	
11	支払い時期	有	18 <sup>b</sup>	18 <sup>a</sup>	50.0	< 0.05
		無	5 <sup>a</sup>	22 <sup>b</sup>	81.5	
12	支払い方法	有	21	38	64.4	0.619
		無	2	2	50.0	
13	商品引渡時期	有	21	36	63.2	1.000
		無	2	4	66.7	
14	返品の特約	有	22	35	61.4	0.402
		無	1	5	83.3	

※1 a; 調整済残渣 < -1.96, b; 調整済残渣 > 1.96

※2 Pearson のカイ二乗検定または Fisher の正確確率検定

Table 3-1. サイト記載項目と偽造品出現率 (2/2)

No.	サイト記載項目		真性品 <sup>※1</sup> (n = 23)	偽造品 <sup>※1</sup> (n = 40)	偽造品 出現率 (%)	p 値 <sup>※2</sup>
15	写真掲載	有	22	35	61.4	0.402
		無	1	5	83.3	
16	商品名	有	23	40	63.5	-
		無	0	0	-	
17	用法用量	有	9 <sup>a</sup>	30 <sup>b</sup>	76.9	< 0.05
		無	14 <sup>b</sup>	10 <sup>a</sup>	41.7	
18	効能効果	有	17 <sup>a</sup>	39 <sup>b</sup>	69.6	< 0.01
		無	6 <sup>b</sup>	1 <sup>a</sup>	14.3	
19	副作用	有	9	25	73.5	0.126
		無	14	15	51.7	
20	医師や薬剤師への相談の推奨	有	16	24	60.0	0.626
		無	7	16	69.6	
21	個人輸入に関する記載	有	18 <sup>b</sup>	19 <sup>a</sup>	51.4	< 0.05
		無	5 <sup>a</sup>	21 <sup>b</sup>	80.8	
22	個人輸入の購入数量制限	有	17 <sup>b</sup>	15 <sup>a</sup>	46.9	< 0.05
		無	6 <sup>a</sup>	25 <sup>b</sup>	80.6	
23	特定商取引法への言及	有	18 <sup>b</sup>	7 <sup>a</sup>	28.0	< 0.01
		無	5 <sup>a</sup>	33 <sup>b</sup>	86.8	
24	薬事法に関する記載	有	4	2	33.3	0.179
		無	19	38	66.7	
25	相談先	有	4	10	71.4	0.700
		無	19	30	61.2	
26	SSL 採用	有	18	21	53.8	0.079
		無	5	19	79.2	
27	プライバシーポリシー	有	15	23	60.5	0.737
		無	8	17	68.0	

※1 a; 調整済残差 < -1.96, b; 調整済残差 > 1.96

※2 Pearson のカイ二乗検定または Fisher の正確確率検定



Table 3-2. 梱包上の郵便ラベルと一次、二次包装の観察項目と偽造品出現率（1/2）

No.	製品記載項目	真性品 <sup>※1</sup> (n = 34)	偽造品 <sup>※1</sup> (n = 65)	偽造品 出現率 (%)	p 値 <sup>※2</sup>
1	発送国	アメリカ	14	0	0.0
		インド	1	0	0.0
		シンガポール	17	0	0.0
		タイ	1	0	0.0
		中国	0	43	100.0
		日本	0	3	100.0
		香港	1	19	95.0
2	発送元会社名または発送者名	有	18 <sup>a</sup>	64 <sup>b</sup>	78.0
		無	16 <sup>b</sup>	1 <sup>a</sup>	5.9
3	発送元会社住所	有	34	62	64.6
		無	0	3	100.0
4	税関申告表記	card	0	7	100.0
		Commercial sample	1	0	0.0
		DF100-30	2	0	0.0
		Gift	12	15	55.6
		Health Products	1	0	0.0
		Medical Supply	1	0	0.0
		Men's T-shirt	0	2	100.0
		Merchandise	3	0	0.0
		Other	10	0	0.0
		Supplement	1	0	0.0
		健康品	0	2	100.0
		雑貨	0	20	100.0
		中国茶/茶製品	0	3	100.0
		日用品	0	5	100.0
		保健品	0	1	100.0
		無、解読不能	3	10	76.9

※1 a; 調整済残渣 < -1.96, b; 調整済残渣 > 1.96

※2 Pearson のカイ二乗検定または Fisher の正確確率検定

Table 3-2. 梱包上の郵便ラベルと一次、二次包装の観察項目と偽造品出現率（2/2）

No.	製品記載項目	真性品 <sup>※1</sup> (n = 34)	偽造品 <sup>※1</sup> (n = 65)	偽造品 出現率 (%)	p 値 <sup>※2</sup>
5	バラ	0	8	100.0	-
	ヒート	0	20	100.0	
	ボックス	19	24	55.8	
	ボトル	15	13	46.4	
6	添付文書	有	32 <sup>b</sup>	52.2	< 0.01
		無	2 <sup>a</sup>	30 <sup>b</sup>	
7	Lot/Batch No.	有	33 <sup>b</sup>	47 <sup>a</sup>	< 0.01
		無	1 <sup>a</sup>	18 <sup>b</sup>	
8	使用期限	有	33	54	0.053
		無	1	11	
9	アメリカ	11	9	45.0	-
	イギリス	0	13	100.0	
	オーストラリア	1	0	0.0	
	スペイン	8	0	0.0	
	ドイツ	11	0	0.0	
	トルコ	1	0	0.0	
	フランス	1	0	0.0	
	無	1	43	97.7	

※1 a; 調整済残渣 < -1.96, b; 調整済残渣 > 1.96

※2 Pearson のカイ二乗検定または Fisher の正確確率検定

Table 3-3. ボトル製剤とボックス製剤の一次、二次包装の記載項目と偽造品出現率

製品記載項目		真性品 <sup>※1</sup> (n = 34)	偽造品 <sup>※1</sup> (n = 37)	偽造品 出現率 (%)	p 値 <sup>※2</sup>
包装形態	ボックス	19	24	55.8	0.596
	ボトル	15	13	46.4	
添付書類	有	32	35	52.2	1.000
	無	2	2	50.0	
Lot/Batch No.	有	33 <sup>a</sup>	28 <sup>b</sup>	45.9	< 0.05
	無	1 <sup>b</sup>	9 <sup>a</sup>	90.0	
使用期限	有	33	35	51.5	1.000
	無	1	2	66.7	
製造国	アメリカ	11	9	45.0	-
	イギリス	0	13	100.0	
	オーストラリア	1	0	0.0	
	スペイン	8	0	0.0	
	ドイツ	11	0	0.0	
	トルコ	1	0	0.0	
	フランス	1	0	0.0	
	無	1	15	93.8	

※1 a; 調整済残渣 < -1.96, b; 調整済残渣 > 1.96

※2 Pearson のカイ二乗検定または Fisher の正確確率検定

## 第4章 超小型ラマン散乱分光計による偽造医薬品検出

### 概要

【背景】非破壊的で迅速な偽造品鑑別法として分光分析が注目されており、近年では現場で使用可能な携帯型分析装置が開発されている。本研究では、日本で開発された超小型ラマン散乱分光計を用いて、ラマンスペクトルの比較および主成分分析を行い、偽造鑑別における有用性を評価した。

【方法】シアリス錠、レビトラ錠、バイアグラ錠、ジフルカン錠の正規品とインターネットを介した個人輸入で入手した製品（真正品または偽造品）を用いて、超小型ラマン散乱分光計を用いてラマン散乱分光分析を行った。また、スペクトルの一致率の確認とスペクトルの主成分分析を行った。

【結果・考察】シアリス、レビトラ、ジフルカンでは、全ての偽造品はラマンスペクトルと PCA スコアプロットにより識別可能であった。バイアグラでは、一部の偽造品のラマンスペクトルは正規品と類似していた。また、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。シアリス、レビトラ、バイアグラは全てフィルムコーティング錠であるため添加剤として含まれる酸化チタンのピークの影響が大きく、ラマンスペクトルから有効成分の違いを識別することは困難であった。一方、ジフルカンは裸錠であるため、添加剤の違いから強度の違いはあるものの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と考えられた。

【結論】超小型ラマン散乱分光計を用いた偽造鑑別を検討した結果、一部の偽造バイアグラの識別は困難であったが、シアリス、レビトラ、ジフルカンでは偽造品を識別可能

であった。低価格でコンパクトな分析装置は税関や医療機関など様々な場所での導入が期待できる。

## 1. 背景

偽造品は世界中で蔓延しており人々の健康を危険にさらす (WHO, 2017a, WHO, 2018)。特に低中所得国 (low- and middle-income countries: LMICs) では、医薬品の 10 分の 1 が偽造品であると推定されており、偽造品の蔓延を防ぐための偽造品検出法の開発が必要とされている (WHO, 1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified)。

アジア太平洋経済協力 (Asia Pacific Economic Cooperation: APEC) の Roadmap for Supply Chain Security では、偽造品検出法開発の重要性が示されており様々な分析法が検討されているが、明確な検出法は示されていない (APEC, Supply Chain Security Toolkit; Sacré et al., 2010; WHO, Technology to tackle SF Medical Products)。医薬品の分析技術としては HPLC や薄層クロマトグラフィー (thin-layer chromatography: TLC) が主流であり、これらの分析により有効成分 (active pharmaceutical ingredient: API) を検出可能である。さらに、研究機関だけでなく現場でも使用可能な携帯型分析装置も開発され、TLC の迅速分析装置である Minilab® (Global Pharma Health Fund e.V., Giessen, Germany) は LMICs を含む世界中で使用され、その有用性が評価されている (Hajjou et al., 2013; Petersen et al., 2017)。ただし、HPLC や TLC はサンプルを消費する破壊的分析法であり、操作手順の習得が必要である (Visser et al., 2016)。一方、分光分析は非破壊的分析法であり、操作技術の訓練やサンプルの前処理の必要がないため近年広く使用されている (Deconinck, 2019; Visser et al., 2016; SHIMADZU, 2013)。近赤外分光法やラマン散乱分光法などの分光分析は、食品 (Correia et al., 2018; Teixeira et al., 2018; He et al., 2019; Mazurek et al., 2015)、植物 (Sanchez et al., 2019)、芸術 (Sandalinas et al., 2006)、治療 (Kast et al., 2008; Kudelski, 2008)、医薬品 (Coic et al., 2019; Dégardin et al., 2016; de Veij et al., 2008a; de Peinder et al., 2008; de Veij et al., 2008b; Guillemain et al., 2017; Hattori et al., 2018; Li et al., 2012; Rebiere et al., 2018; Rodionova et al., 2019b; Roggo et al., 2010; Sacré et al., 2011a;

Strother, 2009; Vredenburg et al., 2006) など、さまざまな分野で識別に応用されている。ラマン散乱分光分析は USP 及びヨーロッパ薬局方 (European Pharmacopoeia: EP) に収録されており、海外の多くの製薬会社がラマン散乱分光法を使用して原材料を識別している (SHIMADZU, 2013)。これまで日本薬局方 (Japanese Pharmacopoeia: JP) には近赤外分光法が収録されていたが、2019 年よりラマンスペクトル測定法が追加され、今後日本においてもラマン散乱分光分析が識別に汎用されると考えられる。

医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme: PIC/S) は、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準 (Good Manufacturing Practice: GMP) に関する協力協定であり、GMP の共通基準を確立し試験手順を調和させることを目的としている。PIC/S GMP ガイドラインの Annex 8 では、出発原料のバッチの同一性の確認には全てのパッケージから採取された各サンプルで試験が必要であることが示されており、2014 年の日本の PIC/S への加盟に伴い、全数受入検査に対応できる迅速な検出法が必要とされている (香取, 2014; 厚生労働省, 2012b; SHIMADZU, 2013)。携帯型分光分析装置は現場で使用でき、試験のために研究機関に持ち込まれるサンプルの数を減らすことができるため、機能、サイズ、価格等が異なるいくつかの携帯型ラマン散乱分光分析装置が開発されその有用性が評価されてきた (Ciza et al, 2019; Coic et al., 2020; Dégardin et al., 2017; Deidda et al., 2019; Hajjou et al., 2013; Kakio et al., 2017; Kakio et al., 2018; Mansouri et al., 2020; Ricci et al., 2008; Sanada et al., 2020a; Zhu et al., 2020; Nagy et al., 2018; de Veij et al., 2008b; Mbinze et al., 2015; Kudelski, 2008; Roth et al., 2018; Wang et al., 2020)。携帯型ラマン散乱分光計は持ち運び可能であるため、税関、倉庫、医療機関など様々な場所での使用が期待でき、PIC/S の示す全数受入検査にも役立つと考えられる上、据置型ラマン散乱分光分析装置よりも安価である。しかし、リソースが十分でない施設や LMICs で使用する場合は、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が求められる (Mbinze et al.,

2015)。よって、本研究では日本で開発されたコンパクトで低価格な超小型ラマン散乱分光計 (C13560) の有用性を評価した。超小型ラマン散乱分光計はこれまでに医薬品分野への導入事例はなく、偽造品鑑別における適応可能性は不明であった。すでに報告されている携帯型ラマン散乱分光計と比較すると、超小型ラマン散乱分光計の利点はそのサイズと価格である。超小型ラマン散乱分光計はスマートフォンほどの大きさで、重さはわずか 90 g である。サイズが小さいことに加え、導入に必要な価格は以前の研究で使用したポータブルラマン散乱分光分析装置の 10 分の 1 程度であり (Sanada et al., 2020a; Zhu et al., 2020)、多くの場所での導入が期待できる。ただし、超小型ラマン分光計は他社ブランドの製品を生産する OEM (original equipment manufacturer) 対応の分光モジュールであるため、偽造鑑別可能なアプリケーション用に改良・開発する必要がある。本研究では、実際に偽造品の流通が確認されているシアリス錠、レビトラ錠、バイアグラ錠、ジフルカン錠を用いて、迅速な非破壊分析法としての超小型ラマン散乱分光計の有用性を評価した。また、ラマンスペクトルの確認に加えて、スペクトルマッチングソフトによるスペクトルの一致率の算出と、PCA による分類を行った。

## 2. 方法

### 2-1. 分析対象、試薬

対象医薬品は、シアリス錠 20 mg、レビトラ錠 20 mg、バイアグラ錠 100 mg の ED 治療薬 3 種と、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ジフルカン錠 100 mg であった (木村ら, 2016)。比較対象として正規品を入手した。シアリス錠 20 mg およびレビトラ錠 20 mg の正規品は、日本正規流通品 (シアリス錠添付文書, 第 1 版; レビトラ錠添付文書, 第 16 版) を用いた。バイアグラ錠 100 mg とジフルカン錠 100 mg は日本未承認の剤形であるため、製造販売業者であるファイザー社 (New York, NY, USA) より入手した (バイアグラ錠および OD フィルム添付文書, 第 20 版; FDA,



Product's label of Viagra tablet; Pfizer Inc., Package insert of DIFLUCAN)。また、分析対象として以前の研究でインターネットを介して入手した製品（真正品または偽造品）と、製造販売業者より入手した偽造品を用いた。サンプルの真正性は以前の研究で製造販売業者により判断され、サンプルの定性および定量は HPLC を用いた品質試験で確認されている（Sanada et al., 2020a; Zhu et al., 2020; 木村ら, 2011; 木村ら, 2016）。

シアリス（n=33）について、正規品、真正品 9 サンプル（GC1～GC9, n=9）、偽造品 23 サンプル（FC1～FC23, n=23）を分析した。一部の偽造品は、API が含まれていない、API の含量が過量または不足、またはシルデナフィルクエン酸塩（バイアグラの API）を含有するなど品質に問題があった（Table 4-1）。レビトラ（n=23）について、正規品、真正品 9 サンプル（GL1～GL9, n=9）、偽造品 13 サンプル（FL1～FL13, n=13）を分析した。全ての偽造品はバルデナフィル塩酸塩を含有せずシルデナフィルクエン酸塩（バイアグラの API）を含有しており、一部の偽造品はタダラフィル（シアリスの API）も含有していた（Table 4-2）。バイアグラ（n=23）について、正規品、真正品 4 サンプル（GV1～GV4, n=4）、偽造品 18 サンプル（FV1～FV18, n=18）を分析した。全ての偽造品はシルデナフィルクエン酸塩を含有しており、一部の偽造品の API の含量は問題なく品質良好であった（Table 4-3）。ジフルカン（n=12）について、正規品、真正品 9 サンプル（GD1～GD9, n=9）、偽造品 2 サンプルを分析した。個人輸入で得られた偽造品は 1 サンプルのみであり、製造販売業者より偽造品 1 サンプルを入手した。ジフルカンの偽造品は計 2 サンプルのみであったため、それぞれ表面と裏面を測定し 4 つのデータとして扱った（FD1～FD4, n=4）。ジフルカンの偽造品は、ジフルカンの API であるフルコナゾールを含有せず、シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラの API）を含有していた（Table 4-4）。

ラマン散乱分光分析では錠剤表面のラマン散乱を検出するため、添加剤の影響が考えられることから、シアリス、レビトラ、バイアグラ、ジフルカンの錠剤に添加剤として

使用される成分を可能な限り入手した（シアリス錠添付文書，第 1 版；レビトラ錠添付文書，第 16 版；Food and Drug Administration, Product's label of Viagra tablet; Pfizer Inc., Package insert for Diflucan）。添加剤の成分は、FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation（Osaka, Japan）のステアリン酸マグネシウム、Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.（Osaka, Japan）のタルク、Wako Pure Chemical Industries, Ltd.（Osaka, Japan）のヒドロキシプロピルセルロース 150-400 cP および酸化チタン、Alfa Aesar, Thermo Fisher Scientific（Lancashire, United Kingdom）のヒドロキシプロピルメチルセルロース、KENEI Pharmaceutical Co., Ltd.（Osaka, Japan）の乳糖水和物を使用した。標準品（RS）として、The United States Pharmacopeia（Rockville, MD, USA）の tadalafil および sildenafil citrate、LKT Laboratories, Inc.（St. Paul, MN, USA）の vardenafil dihydrochloride、Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.（Tokyo, Japan）の fluconazole を使用した。

## 2-2. ラマン散乱分光分析法

超小型ラマン散乱分光計（C13560; Hamamatsu Photonics K.K., Shizuoka, Japan）を用いてラマンスペクトルを測定した。スペクトル検出領域は  $400\sim 1850\text{ cm}^{-1}$  であった。デバイスのサイズは  $96 \times 14.5 \times 60\text{ mm}$  で、重量は  $90\text{ g}$  であった。レーザー励起波長は  $785\text{ nm}$ 、パワーは  $15\text{ mW}$ 、露光時間は  $1.0\text{ 秒}$  であった。超小型ラマン散乱分光計は OEM 対応のラマン分光モジュールであり、シンプルな形状のためレーザー光の照射位置合わせなどは分析者の手技に委ねられる。再現性良く安定したスペクトルを得るために、浜松ホトニクス社より提供されたフォーカスガイドを使用して測定ごとに同じ条件でレーザーの焦点を調整した。サンプル測定の前に、バックグラウンドの測定を行い、キャリブレーションとしてシリコン基板を測定し  $520\text{ cm}^{-1}$  付近にピークが検出されることを確認した（Tuschel D, 2016）。

正規品は 5 錠を用いて 1 錠あたり同一面を 5 カ所測定し、25 データの平均値を計算

した。サンプルは 1 錠を用いて同一面を 5 カ所測定し、5 データの平均値を算出した。シアリスは規格の刻印がある面、レビトラは規格の刻印がある面、バイアグラはファイザーの刻印がある面、ジフルカンは規格の刻印がある面を測定した。ただしジフルカンの偽造品は 2 サンプルのみであったため、表面と裏面をそれぞれ 5 カ所ずつ測定し、4 つのサンプルデータとして扱った。添加剤と RS は全て透明なプラスチックバッグに入れ、プラスチックバッグの外側から 5 回ずつ測定し、5 データの平均値を算出した。

## 2-3. Panorama soft によるスペクトルマッチング

### 2-3-1. 解析ソフト

スペクトルマッチングは、Panorama Soft (S.T. Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いて行った。Panorama Soft では検索モジュールによりライブラリーからスペクトルを検索可能である。

### 2-3-2. ライブラリー作成

超小型ラマン散乱分光計で得られたラマンスペクトルの CSV ファイルを Panorama Soft で読み込み、前処理として 1 サンプルずつ Panorama Soft によるベースライン補正を行った。正規品のスペクトルは、正規品 5 錠を用いて 1 錠あたり表面 5 回、裏面 5 回測定し、合計 50 データの平均値を算出した。サンプルは 1 錠あたり同一面を 5 カ所測定し、平均値を算出した。正規品とサンプルの一致率の確認であれば、正規品のみでライブラリーを作成しサンプルとの一致率を算出するが、本研究では真正品や偽造品間での一致率の確認のため、前処理後の全サンプルのスペクトルデータを用いてライブラリーを作成した。

### 2-3-3. スペクトル一致率の算出

シアリス、レビトラ、バイアグラ、ジフルカンそれぞれについて、正規品および全サンプルにより作成されたスペクトルライブラリーを用いて、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 70、比較のためのアルゴリズムとしてスカラ一積を用いた。検索範囲は、超小型ラマン散乱分光計の測定範囲である  $400\sim 1850\text{ cm}^{-1}$  とした。

## 2-4. 多変量解析

PCA は、Unscrambler X 10.5 (CAMO Software, Oslo, Norway) を使用して実行された。前処理として、ガウス関数フィルター法による平滑化、ベースライン補正、および最大値正規化法による正規化を行った。PCA スコアプロットでは  $n$  次元のスペクトルデータを 2 次元データとして目視観察し、ローディングプロットでは負荷スコアをプロットの絶対値で確認した。PCA とローディングプロットを使用して、サンプルの識別に寄与の大きいスペクトルピークを確認した。

## 3. 結果

### 3-1. 添加剤と標準品のラマンスペクトル

添加剤と RS のラマンスペクトルを Figure 4-1 に示す。Tadalafil、vardenafil dihydrochloride、sildenafil citrate の RS は、 $400\sim 1700\text{ cm}^{-1}$  の間に小さなピークがいくつかあり、 $1580\sim 1600\text{ cm}^{-1}$  付近のピークは 3 成分全てで確認された (Figure 4-1a, 4-1b, 4-1c)。Sildenafil citrate の RS では、 $1240$  と  $1580\text{ cm}^{-1}$  付近に 20000 を超える強度の 2 つのピークがみられた (Figure 4-1c)。Fluconazole の RS では、 $740\text{ cm}^{-1}$  付近にピークがみられた (Figure 4-1d)。ステアリン酸マグネシウムでは、 $1060$ 、 $1120$ 、 $1290$ 、および  $1430\text{ cm}^{-1}$  付近に小さなピークがみられた (Figure 4-1e)。タルクでは、約  $670\text{ cm}^{-1}$  付近に 1 つピークがみられた (Figure 4-1f)。ヒドロキシプロピルセルロースと酸化チタンでは、

510 と 630  $\text{cm}^{-1}$  付近に 2 つの大きなピークがみられたが、酸化チタンのピークの強度はヒドロキシプロピルセルロースの強度よりも大きかった (Figure 4-1g, 4-1h)。ヒドロキシプロピルセルロースは、シアリスにのみ含まれており、酸化チタンはシアリス、レビトラ、バイアグラに使用されている。ヒドロキシプロピルメチルセルロースのスペクトルには主要なピークがなく、波数が増加するにつれて強度が減少した (Figure 4-1i)。乳糖水和物では、470、840、および 1080  $\text{cm}^{-1}$  付近に小さなピークがみられた (Figure 4-1j)。

### 3-2. シアリスのラマンスペクトル

正規品、真正品 1 サンプル (GC1)、偽造品 4 サンプル (FC1, FC13, FC14, FC19) のラマンスペクトルを Figure 4-2 に示す。全サンプルのラマンスペクトルは Annex 4-1 に示した。正規品と真正品 (GC1~GC9) の主要な 2 つのピークは、510 および 630  $\text{cm}^{-1}$  付近でみられた。ベースラインからの強度について、630  $\text{cm}^{-1}$  付近のピークは 510  $\text{cm}^{-1}$  付近のピークの 2 倍以上であった。偽造品 12 サンプル (FC1~FC12) は、正規品と同じ波数でピークを示したが強度に違いがみられた。偽造品 12 サンプル (FC1~FC12) の 630  $\text{cm}^{-1}$  付近のピークの強度は、510  $\text{cm}^{-1}$  付近のピークよりも大きかったが、正規品や真正品のように 2 倍以上ではなかった。偽造品 1 サンプル (FC13) は主要なピークを示さず、波数が増加するにつれてスペクトルの強度が減少した。別の偽造品 10 サンプル (FC14~FC23) では、蛍光によりピークが検出されず、スペクトルは平らであった。ピークを示さなかった偽造品は、正規品と比べて視覚的に色の違いは識別できなかった。550~600  $\text{cm}^{-1}$  付近の X 軸に対する曲線は、正規品と真正品のスペクトルで見られたが、全ての偽造品ではみられなかった。

前処理後のスペクトルを Annex 4-2 に示した。PCA では、PC-1 と PC-2 がスペクトルの約 99% (PC-1 = 87%、PC-2 = 12%) を示した (Figure 4-3)。正規品と真正品のプロッ

トは近かったが、重なってはいなかった。偽造品 10 サンプル (FC14~FC23) は、PC-1 で正規品と大きく異なっていた。偽造品 13 サンプル (FC1~FC13) は、PC-2 では正規品と異なっていたが PC-1 では正規品に近く、PC-1 のみで偽造品を識別することはできなかった。ローディングプロットより、PC-1 は、430、625、および 1460~1850  $\text{cm}^{-1}$  付近の影響を受け (Figure 4-4a)、PC-2 は、450、570、690~780  $\text{cm}^{-1}$  付近の影響を受けていた (Figure 4-4b)。

### 3-3. レビトラのラマンスペクトル

正規品、真正品 1 サンプル (GL1)、偽造品 4 サンプル (FL1, FL2, FL3, FL5) のラマンスペクトルを Figure 4-5 に示す。全サンプルのラマンスペクトルは Annex 4-3 に示した。正規品と真正品 (GL1~GL9) の主要な 2 つのピークは、510 および 630  $\text{cm}^{-1}$  付近でみられた。偽造品 1 サンプル (FL1) は 510 および 630  $\text{cm}^{-1}$  付近にピークを示したが、正規品とは強度が異なっていた。別の偽造品 1 サンプル (FL2) は、1240、1400、および 1520~1590  $\text{cm}^{-1}$  付近にピークを示し、正規品とは異っていた。また FL1 と FL2 はシルデナフィルクエン酸塩と考えられるピークを示した (Figure 4-1, 4-5)。FL1 と FL2 は、以前の研究でシルデナフィルを含むことが示されており、FL2 は他の偽造サンプルとは視覚的に色が異なっており、偽造サンプルの中で最も多くのシルデナフィルを含むサンプルであった (Zhu et al., 2020)。偽造品 11 サンプル (FL3~FL13) では、蛍光によりピークが検出されず、スペクトルは平らであった。ピークを示さなかった偽造品は、正規品と比べて視覚的に色の違いは識別できなかった。

前処理後のスペクトルを Annex 4-4 に示した。PCA では、PC-1 と PC-2 がスペクトルの約 99% (PC-1 = 76%、PC-2 = 23%) を示した (Figure 4-6)。真正品は正規品のプロットのグループ内にあり重なりが大きく、正規品と真正品は識別できなかった。510 および 630  $\text{cm}^{-1}$  付近にピークを示した偽造品 1 サンプル (FL1) は、正規品と真正品のグル

ープに近かった。正規品と異なるスペクトルをもつ別の偽造品 1 サンプル (FL2) は、PC-1 と PC-2 の両方で識別可能であった。偽造品 11 サンプル (FL3~FL13) は、PC-1 において正規品と大きく異なっていた。PC-1 の寄与率は 76%であり PC-2 の確認も必要と考えられたが、偽造品 1 サンプル (FL1) を除くほぼ全ての偽造品は PC-1 のみで識別可能であった。ローディングプロットより、PC-1 は、410、630、および 1460~1810  $\text{cm}^{-1}$  付近の影響を受け (Figure 4-7a)、PC-2 は、420、740、870~900、990、および 1850  $\text{cm}^{-1}$  付近の影響を受けていた (Figure 4-7b)。PC-1 と PC-2 のローディングプロットは波形が似ているものの、PC-1 のスコアの絶対値は約 1450  $\text{cm}^{-1}$  より大きな波数で大きく、PC-2 のスコアの絶対値は約 1000  $\text{cm}^{-1}$  より小さな波数で大きかった。

### 3-4. バイアグラのラマンスペクトル

正規品、真正品 1 サンプル (GV1)、偽造品 5 サンプル (FV1, FV2, FV16, FV17, FV18) のラマンスペクトルを Figure 4-8a に示す。全サンプルのラマンスペクトルは Annex 4-5 に示した。正規品と真正品 (GV1~GV4)、および偽造品 16 サンプル (FV1~FV16) の主要な 2 つのピークは、510 および 630  $\text{cm}^{-1}$  付近でみられた。偽造品 18 サンプルのうち 17 サンプル (FV1~FV15, FV17, FV18) は、正規品や真正品にはみられなかった 1000  $\text{cm}^{-1}$  付近の小さなピークを示したが、偽造品 1 サンプル (FV16) は 1000  $\text{cm}^{-1}$  付近のピークを示さなかった (Figure 4-8b)。偽造品 2 サンプル (FV17, FV18) は主要なピークを示さず、波数が増加するにつれてスペクトルの強度が減少した。ほとんどの偽造品 (FV1~FV16) のスペクトルは正規品と類似しており、全ての偽造品を視覚的に識別することは困難であった。

前処理後のスペクトルを Annex 4-6 に示した。PCA では、PC-1 と PC-2 がスペクトルの約 99% (PC-1 = 94%、PC-2 = 5%) を示した (Figure 4-9)。正規品と真正品のプロットは、正規品と偽造品の距離に比べると近かったが重なってはいなかった。Figure 4-8a

で主要なピークを示さなかった偽造品 2 サンプル (FV17, FV18) は、PC-1 で正規品と大きく異なっていた。他の偽造品 16 サンプル (FV1~FV16) はばらついていて、いくつかの偽造品は真正品と近かった。Figure 4-8a に示したように偽造品 1 サンプル (FV1) は他の偽造品 (FV2~FV15) と同様のラマンスペクトルを示したが、FV1 の PCA スコアプロットは真正品のグループと近く識別できなかった。また、PC-2 のスコア範囲は約 0.6 でありほとんど差がないと考えられた。PCA を併用しても全ての偽造品を識別することはできなかった。ローディングプロットより、PC-1 は  $710\sim790\text{ cm}^{-1}$  付近の影響を受け (Figure 4-10a)、PC-2 は、460、560、および  $640\text{ cm}^{-1}$  付近の影響を受けていた (Figure 4-10b)。

### 3-5. ジフルカンのラマンスペクトル

正規品、真正品 (GD5)、偽造品 2 サンプルによる 4 データ (FD1, FD2, FD3, FD4) のラマンスペクトルを Figure 4-11 に示す。全サンプルのラマンスペクトルは Annex 4-7 に示した。正規品と真正品 (GD1~GD9) は、強度に差はみられるものの、 $740\text{ cm}^{-1}$  付近に 1 つの主要なピークと、 $500\sim1400\text{ cm}^{-1}$  の間にいくつかの小さなピークを示した。偽造品は全て波数が増加するにつれてスペクトルの強度が減少した。偽造品 1 サンプルによる 2 データ (FD1, FD2) では主要なピークはみられなかったが  $1050\text{ cm}^{-1}$  付近に小さなピークを示した。別の偽造品 1 サンプルによる 2 データ (FD3, FD4) では 1235、1400、 $1500\sim1580\text{ cm}^{-1}$  付近にピークを示した。

前処理後のスペクトルを Annex 4-8 に示した。PCA では、PC-1 と PC-2 がスペクトルの約 99% (PC-1 = 98%、PC-2 = 1%) を示し、PC-1 のみでほとんどが説明可能と考えられた (Figure 4-12)。真正品と正規品のプロットは重なりが大きく、識別できなかった。偽造品は全て正規品のプロットと離れていたが、それぞればらついていて、ローディングプロットより、PC-1 は、 $820\sim1050\text{ cm}^{-1}$  付近の影響を受け (Figure 4-13a)、PC-2 は、



550 および 600～700  $\text{cm}^{-1}$  付近の影響を受けていた (Figure 4-13b)。

### 3-6. スペクトルマッチング

シアリス、レビトラ、バイアグラ、ジフルカンについて正規品とサンプルのスペクトルの一致率を算出したところ、一部の偽造品では一致率を算出できなかった。シアリスについて、正規品とのスペクトルの一致率は、真正品では 99.22～99.84%であり、偽造品 12 サンプルでは 88.93～97.70%であった。別の偽造品 11 サンプルでは一致率を算出できなかった (Annex 4-9)。レビトラについて、正規品とのスペクトルの一致率は、真正品では 99.61～99.99%であり、偽造品 1 サンプルでは 96.25%であった。別の偽造品 13 サンプルでは一致率を算出できなかった (Annex 4-10)。バイアグラについて、正規品とのスペクトルの一致率は、真正品では 99.05～99.61%であり、偽造品 16 サンプルでは 87.11～99.49%であった。別の偽造品 2 サンプルでは一致率を算出できなかった (Annex 4-11)。ジフルカンについて、正規品とのスペクトルの一致率は、真正品では 98.79～99.94%であり、全ての偽造品で一致率を算出できなかった (Annex 4-12)。

## 4. 考察

### 4-1. ラマンスペクトルと PCA

シアリスについて、一部の偽造品は正規品とスペクトルが全く異なっており、また別の偽造品では主要ピークの強度異なっていたため、正規品と全ての偽造品を識別可能であった (Figure 4-2)。PCA スコアプロットでは、正規品と真正品は近接しており、正規品と偽造品は離れていたことから、偽造品を識別可能であった (Figure 4-3)。よって、シアリスではラマンスペクトルおよび PCA で偽造鑑別が可能であると考えられた。ローディングプロットでは、PC-1 および PC-2 に様々な波数が寄与していると考えられた (Figure 4-4a, 4-4b)。

レビトラについて、偽造品全 13 サンプル中 12 サンプル (FL2~FL13) はスペクトルが全く異なっており、別の 1 サンプル (FL1) はスペクトルの主要ピークの強度に違いが確認され、正規品と全ての偽造品を識別可能であった (Figure 4-5)。また FL1 と FL2 ではシルデナフィルが検出され、コーティング層の破損やコーティング層へのシルデナフィルの混入が考えられた。PCA スコアプロットでは、正規品と真正品は重なりが大きく区別できず、正規品と偽造品は離れていたことから、偽造品を識別可能であった (Figure 4-6)。偽造品 1 サンプル (FL1) は他の偽造品 (FL2~FL13) に比べて正規品に近接していたが、真正品と識別可能な程度であったため、レビトラではラマンスペクトルおよび PCA で偽造鑑別が可能であると考えられた。ローディングプロットでは、PC-1 および PC-2 に様々な波数が寄与していると考えられた (Figure 4-7a, 4-7b)。

バイアグラについて、偽造品 2 サンプル (FV17, FV18) は正規品と異なるスペクトルを示したが、16 サンプル (FV1~FV16) は正規品とほぼ同様のピークを示し、スペクトルで全ての偽造品は識別できなかった (Figure 4-8)。PCA スコアプロットでは、正規品と真正品およびいくつかの偽造品は近接しており、全ての偽造品は識別できなかった (Figure 4-9)。よって、バイアグラではラマンスペクトルおよび PCA で完全な偽造鑑別は不可能であると考えられた。ローディングプロットでは、PC-1 に様々な波数が寄与していると考えられた。PC-2 では 460、560、および  $640\text{ cm}^{-1}$  付近の寄与が大きかったが、PC-2 のスコアの違いは 0.6 程度であり PC-2 においてほぼ差はないと考えられた (Figure 4-10a, 4-10b)。また PCA スコアプロットおよびローディングプロットより、FV16 を除く偽造品 (FV1~FV15, FV17, FV18) で見られた  $1000\text{ cm}^{-1}$  付近の小さなピークはサンプルの識別にあまり影響がないと考えられた。バイアグラは青色のフィルムコーティング錠であり、一般的に青色の光の強度は  $450\text{ nm}$  で最大となり波長が長くなるにつれて弱くなるが、超小型ラマン散乱分光計の励起波長は  $785\text{ nm}$  であるためバイアグラのラマン散乱光は青色のコーティングの影響で検出されにくい可能性がある (尾崎

ら,1998; 高木ら,2013)。また、シアリスやバイアグラは表面が湾曲しているが、一般的にラマン散乱分光分析では、錠剤の表面が不均一または湾曲している場合ラマン散乱光の検出が困難になる可能性がある。

ジフルカンについて、偽造品のスペクトルは正規品と全く異なっており、全ての偽造品を識別可能であった (Figure 4-11)。PCA スコアプロットでは、正規品と真正品は重なりが大きく区別できず、正規品と偽造品は離れていたことから、偽造品を識別可能であった (Figure 4-12)。ローディングプロットでは、PC-1 および PC-2 に、主要なピークの波数だけでなく様々な波数が寄与していると考えられた (Figure 4-13a, 4-13b)。

本研究では、偽造品識別の観点から、正規品と区別できない **false negative** の偽造品が存在したが、蛍光発光のためにスペクトルのピークがないサンプルは全て偽造品であったため **false positive** は存在しておらず、最初のステップとしてラマンスペクトルをチェックすることでいくつかの偽造品を検出可能であると考えられた (Figure 4-2, 4-5)。また、別のラマン散乱分光分析装置を使用した以前の研究でも報告されたように (Sanada et al., 2020a; Zhu et al., 2020)、シアリスとレビトラでは正規品と偽造品が異なるだけでなく偽造品間で大きなばらつきがあり、多様な偽造品が市場に流通していることが確認された (Figure 4-2, 4-3, 4-5, 4-6)。また、シアリスとバイアグラの PCA スコアプロットでは、正規品と真正品のプロットは少し離れており完全に重なっていなかった (Figure 4-3, 4-9)。製品は、世界各国に存在する製造工場で製造されているケースが多く、製造国、製造工場または製造プロセスの違いによる影響であると考えられた。しかし、偽造品に比べると真正品は正規品に近かったことから、ラマンスペクトルの比較で鑑別できない場合 PCA スコアプロットの確認は有用であると考えられた。

## 4-2. 添加剤の影響

シアリス、レビトラ、バイアグラの正規品のスペクトルは全て約 510 および 630cm<sup>-1</sup>

付近にピークが確認されたが、PC-1 および PC-2 のローディングプロットでは 510 および 630  $\text{cm}^{-1}$  付近の寄与は大きくなかった (Figure 4-4a, 4-4b, 4-7a, 4-7b, 4-10a, 4-10b)。よって、PCA では、主要ピークだけでなく他の多くの波数のピークを包括的に評価していると考えられた。シアリス、レビトラ、バイアグラは全て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が含まれているため、510 および 630  $\text{cm}^{-1}$  付近のピークは酸化チタンに由来すると考えられた (de Veij et al., 2008; de Veij et al., 2009; Farquharson, 2014; Sulaf Assi, 2016; Boiret et al., 2016; Sovány et al., 2009; Witkowski, 2005)。

主要なピークを示さなかったヒプロメロース (Figure 4-1) を用いて、酸化チタンの濃度に違いによるスペクトルの変化を観察したところ、酸化チタンのスペクトルの強度は濃度に比例して増加した (Figure 4-14)。よって、510 および 630  $\text{cm}^{-1}$  付近のピーク強度の小さい偽造品では正規品よりも酸化チタンの含有量が少ない可能性がある。酸化チタンは、主に着色や遮光の目的で添加剤として使用されるため、一部の偽造品は光安定性が低く品質に影響を及ぼす可能性があると考えられた。酸化チタンの 510 および 630  $\text{cm}^{-1}$  付近のピークは他の添加剤や RS と比較して強度が大きいため、シアリス、バイアグラ、レビトラでは API の違いは明確ではなかった (Figure 4-1, 4-2, 4-5, 4-8)。対してジフルカンには裸錠であり、酸化チタンを添加剤として含まない。ジフルカンの正規品とフルコナゾールの RS のラマンスペクトルを比較したところ、強度に差はあるものの同じ波数にピークがみられた (Figure 4-15a)。また、本研究で用いたジフルカンの偽造品は全てシルデナフィルを含有していたが (Table 4-4)、偽造品 1 サンプル (FD4) とシルデナフィルクエン酸塩の RS のラマンスペクトルを比較したところ、強度に違いはあるものの同じ波数にピークがみられた (Figure 4-15b)。以上より、ジフルカンのような裸錠では添加剤の影響により API 以外の成分由来のピークも検出されるが、API も検出可能であると考えられた。

本研究の目的は迅速で非破壊的な偽造品鑑別法を開発することであり、API の定性お

よび定量分析には HPLC などの品質試験が適していると考えられるが、超小型ラマン散乱分光計の識別可能性の確認のためコーティングを除いた表面のスペクトルを確認した結果、バイアグラでは API を検出可能であった。シルデナフィルクエン酸塩の RS には強度の強いピークがいくつかあり、本研究で使用したバイアグラはシルデナフィルを 100 mg 含有していたことから、コーティングがない表面では API のスペクトルが得られたと考えられた。一方、シアリスとレビトラではコーティングがない表面においても API が検出できなかった (Annex 4-13)。

#### 4-3. スペクトルマッチング

Panorama soft を用いたスペクトルマッチングでは、一部の偽造品では一致率を算出できないことが明らかとなった。一致率を算出できなかったサンプルは全て偽造品であったため、一致率が算出できないのはスペクトルが大きく異なるためであると考えられた。一致率の比較では、シアリスとレビトラでは 99%以上であれば真正品でありこれらが偽造鑑別の判断基準と考えられたが、バイアグラでは正規品との一致率が 99.49%である偽造品が存在していた。またジフルカンの全ての偽造品では一致率を得られなかった。少なくともシアリスとレビトラでは 99%の一致率に満たないものは偽造品である可能性が示唆されたが、一致率の判断基準として全製品共通の明確な値を定めることは困難であり、一致率の基準値の設定が課題であると考えられた。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、Panorama Soft によるスペクトルの一致率の算出は一部の偽造品の検出に役立つと考えられた。

#### 4-4. 本研究の限界、今後の展望

本研究の対象は、以前の研究でインターネットを介して入手した製品に限定されており、世界中にはより多くの偽造品が流通していると考えられる。また、分析に使用可能

な錠数が限られていたため、データは1サンプルあたり1錠のみから取得されたが、偽造品は同一ロットの製品でも錠剤間で品質が異なる可能性があるため、複数錠を分析する必要がある。

本研究で用いた超小型ラマン散乱分光計の大きな利点の1つは、携帯型分析装置のため持ち運びが可能であることに加えて、低価格であるため多くの場所に導入できることである。超小型ラマン散乱分光計による偽造品鑑別は、品質検査のために研究機関に持ち込まれる医薬品の数を減らすための迅速な非破壊分析として役立つ可能性が示唆された。また、超小型ラマン散乱分光計は表面増強ラマン散乱（Surface Enhanced Raman Scattering: SERS）を備えているため、注射などの液体サンプルの分析にも応用可能と考えられる。今後大規模な迅速検査に適用するには他の医薬品を使用した更なる検証を継続する必要がある。

## 5. 結論

超小型ラマン散乱分光計を用いたラマンスペクトルの比較とPCAでは、一部の偽造バイアグラを識別できなかったが、シアリス、レビトラ、ジフルカンでは偽造鑑別が可能であった。低価格でコンパクトな超小型ラマン散乱分光計が、LMICs、医療機関、税関など様々な場所や状況での迅速な偽造鑑別に役立つ可能性が示唆された。

Table

Table 4-1. シアリスサンプルの含有成分の詳細

	タダラフィル	バルデナフィル	シルデナフィル	フルコナゾール
正規品シアリス錠	●	-	-	-
GC1	●	-	-	-
GC2	●	-	-	-
GC3	●	-	-	-
GC4	●	-	-	-
GC5	●	-	-	-
GC6	●	-	-	-
GC7	●	-	-	-
GC8	●	-	-	-
GC9	●	-	-	-
FC1	-	-	△	-
FC2	-	-	△	-
FC3	-	-	△	-
FC4	-	-	△	-
FC5	-	-	△	-
FC6	-	-	△	-
FC7	-	-	△	-
FC8	-	-	△	-
FC9	○	-	△	-
FC10	-	-	△	-
FC11	○	-	△	-
FC12	-	-	△	-
FC13	○	-	△	-
FC14	○	-	△	-
FC15	○	-	△	-
FC16	○	-	△	-
FC17	○	-	△	-
FC18	○	-	△	-
FC19	○	-	△	-
FC20	-	-	△	-
FC21	○	-	△	-
FC22	○	-	△	-
FC23	○	-	△	-

●; 含量問題なし, ○; 含量過剰または不足, △; 別の製品の API を含有, -; 非検出

Table 4-2. レビトラサンプルの含有成分の詳細

	タダラフィル	バルデナフィル	シルデナフィル	フルコナゾール
正規品レビトラ錠	-	●	-	-
GL1	-	●	-	-
GL2	-	●	-	-
GL3	-	●	-	-
GL4	-	●	-	-
GL5	-	●	-	-
GL6	-	●	-	-
GL7	-	●	-	-
GL8	-	●	-	-
GL9	-	●	-	-
FL1	-	-	△	-
FL2	-	-	△	-
FL3	-	-	△	-
FL4	-	-	△	-
FL5	-	-	△	-
FL6	-	-	△	-
FL7	-	-	△	-
FL8	-	-	△	-
FL9	-	-	△	-
FL10	-	-	△	-
FL11	△	-	△	-
FL12	-	-	△	-
FL13	△	-	△	-

●; 含量問題なし, △; 別の製品の API を含有, -; 非検出



Table 4-3. バイアグラサンプルの含有成分の詳細

	タダラフィル	バルデナフィル	シルデナフィル	フルコナゾール
正規品バイアグラ錠	-	-	●	-
GV1	-	-	●	-
GV2	-	-	●	-
GV3	-	-	●	-
GV4	-	-	●	-
FV1	-	-	●	-
FV2	-	-	○	-
FV3	-	-	○	-
FV4	-	-	○	-
FV5	-	-	○	-
FV6	-	-	○	-
FV7	-	-	○	-
FV8	-	-	○	-
FV9	-	-	○	-
FV10	-	-	●	-
FV11	-	-	○	-
FV12	-	-	○	-
FV13	-	-	○	-
FV14	-	-	○	-
FV15	-	-	○	-
FV16	-	-	●	-
FV17	-	-	○	-
FV18	-	-	○	-

●; 含量問題なし, ○; 含量過剰または不足, -; 非検出

Table 4-4. ジフルカンサンプルの含有成分の詳細

	タダラフィル	バルデナフィル	シルデナフィル	フルコナゾール
正規品ジフルカン錠	-	-	-	●
GD1	-	-	-	●
GD2	-	-	-	●
GD3	-	-	-	●
GD4	-	-	-	●
GD5	-	-	-	●
GD6	-	-	-	●
GD7	-	-	-	●
GD8	-	-	-	●
GD9	-	-	-	●
FD1, FD2	-	-	△	-
FD3, FD4	-	-	△※	-

●; 含量問題なし, △; 別の製品の API を含有, -; 非検出

※ Pfizer より情報提供

Figure

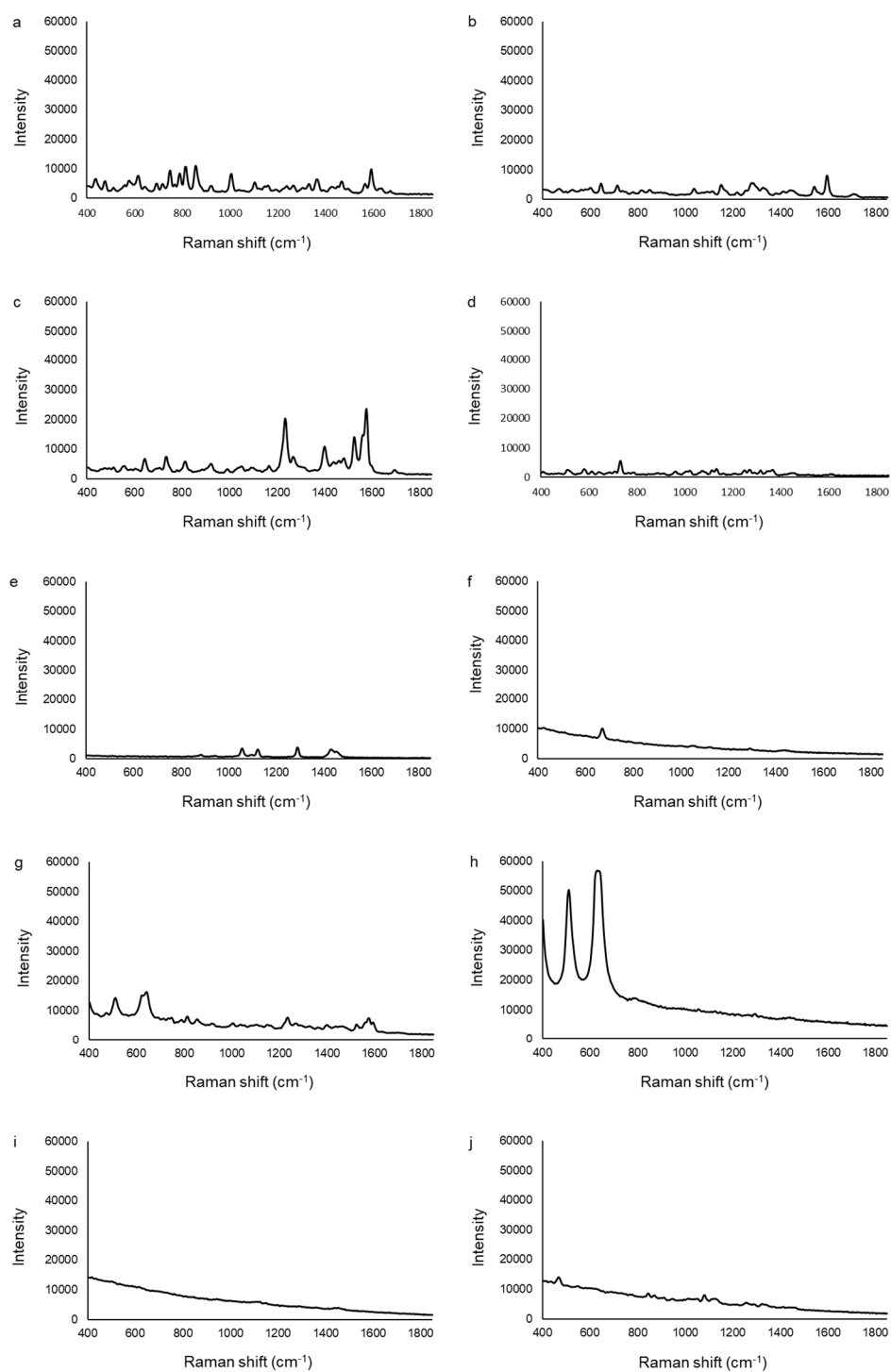


Figure 4-1. 添加剤と有効成分の標準品のラマンスペクトル

a) tadalafil の RS, b) vardenafil dihydrochloride の RS, c) sildenafil citrate の RS, d) fluconazole の RS, e) ステアリン酸マグネシウム, f) タルク, g) ヒドロキシプロピルセルロース, h) 酸化チタン, i) ヒドロキシプロピルメチルセルロース, j) 乳糖水和物

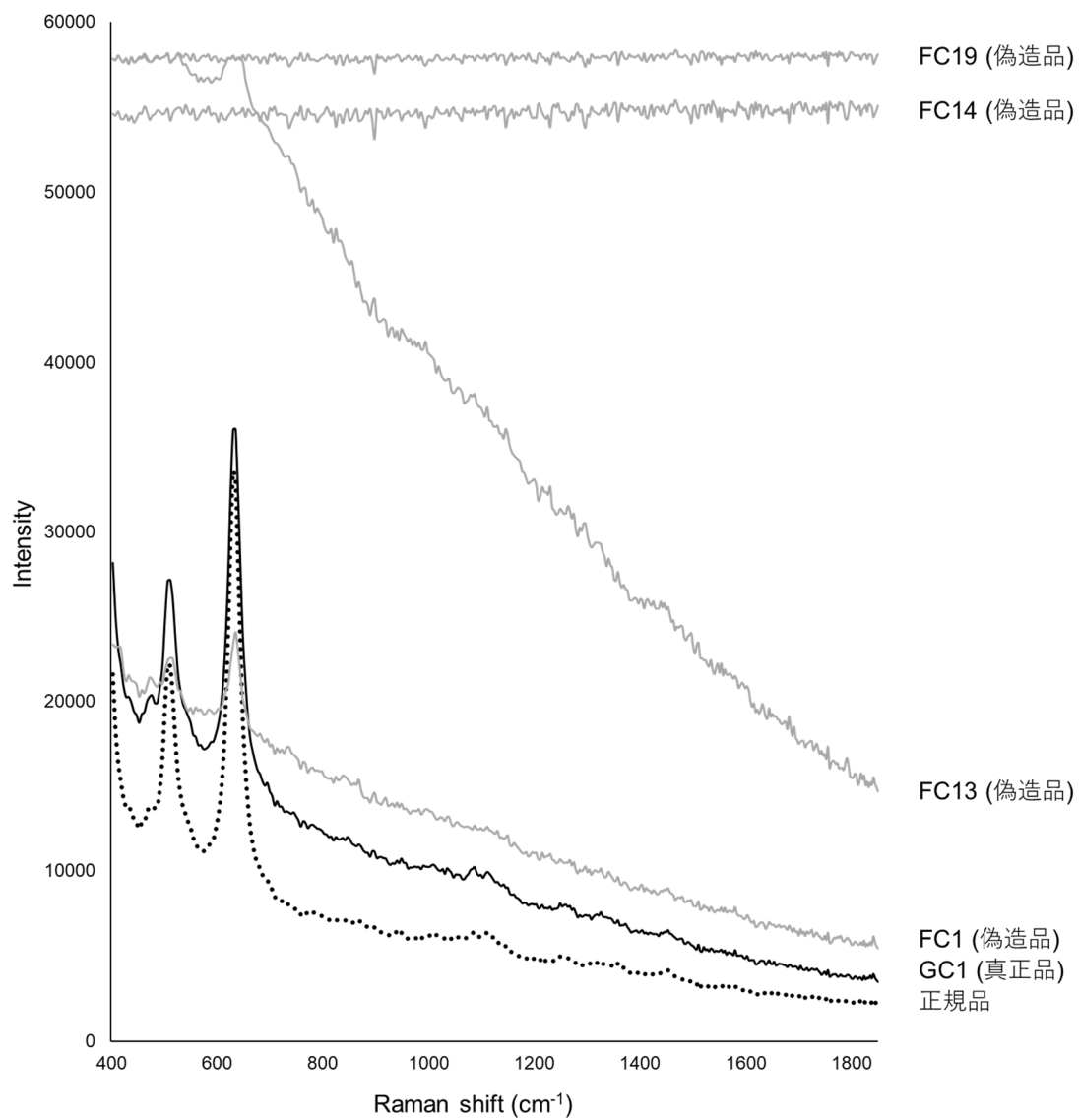


Figure 4-2. シアリスのラマンスペクトル

黒点線; 正規品 (5 錠の平均) , 黒実線; 真正品 1 サンプル (GC1) , グレー線; 偽造品 4 サンプル (FC1, FC13, FC14, FC19)

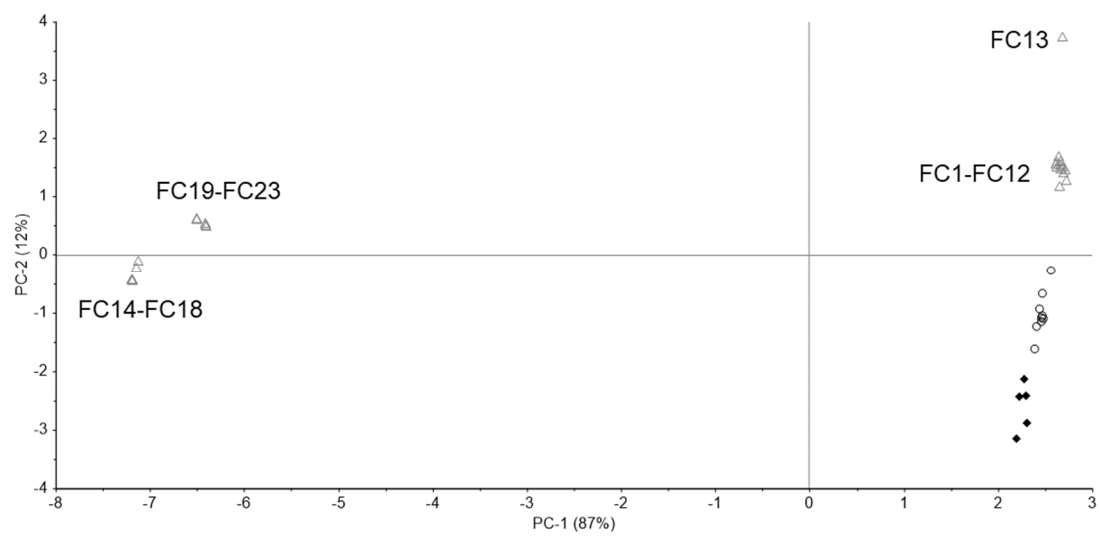


Figure 4-3. シアリスのラマンスペクトルの PCA スコアプロット  
 ひし形; 正規品 (n = 5), 丸形; 真正品 (n = 9), 三角形; 偽造品 (n = 23)

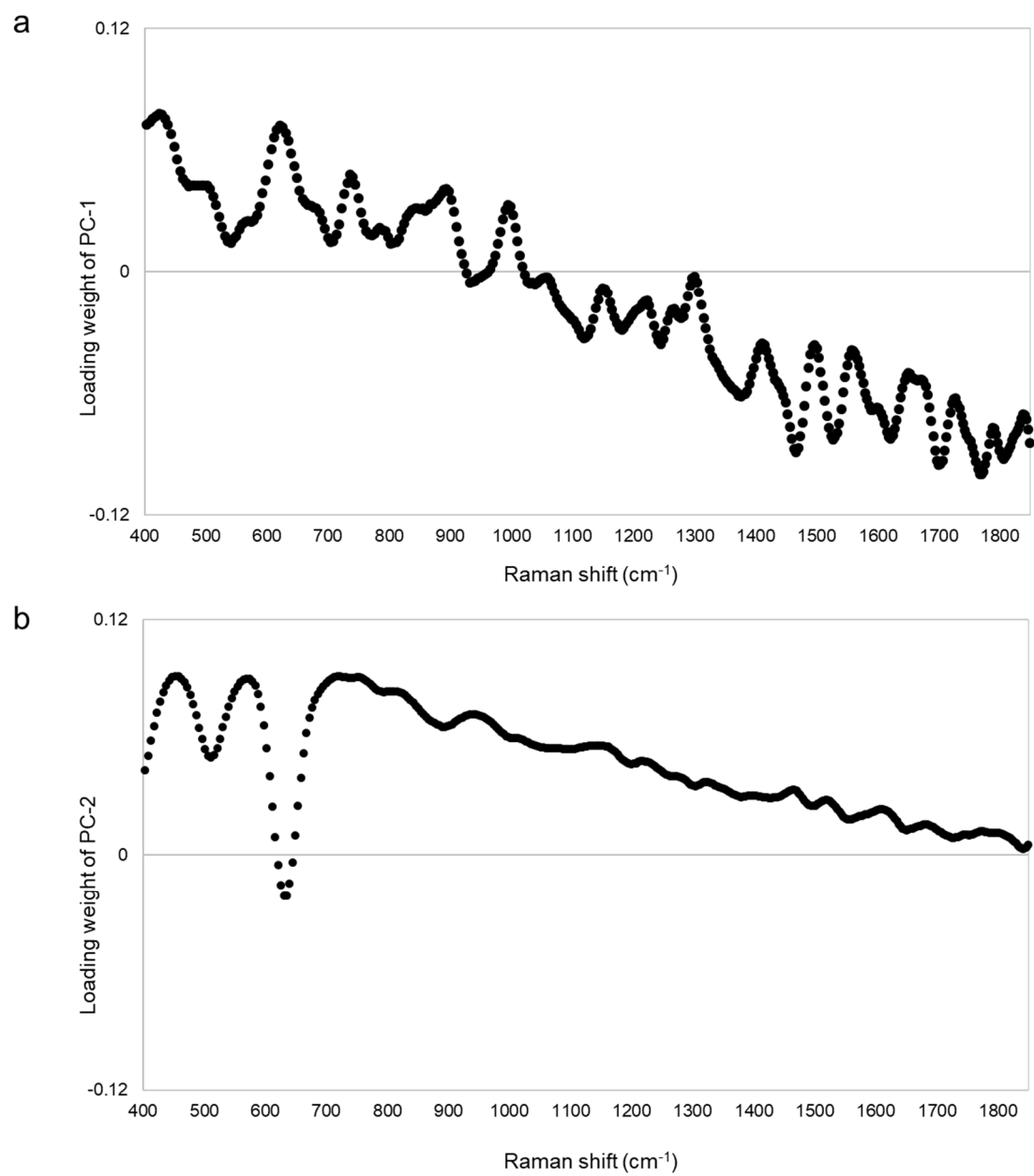


Figure 4-4. シアリスの PCA のローディングプロット

a) PC-1 のローディングプロット, b) PC-2 のローディングプロット

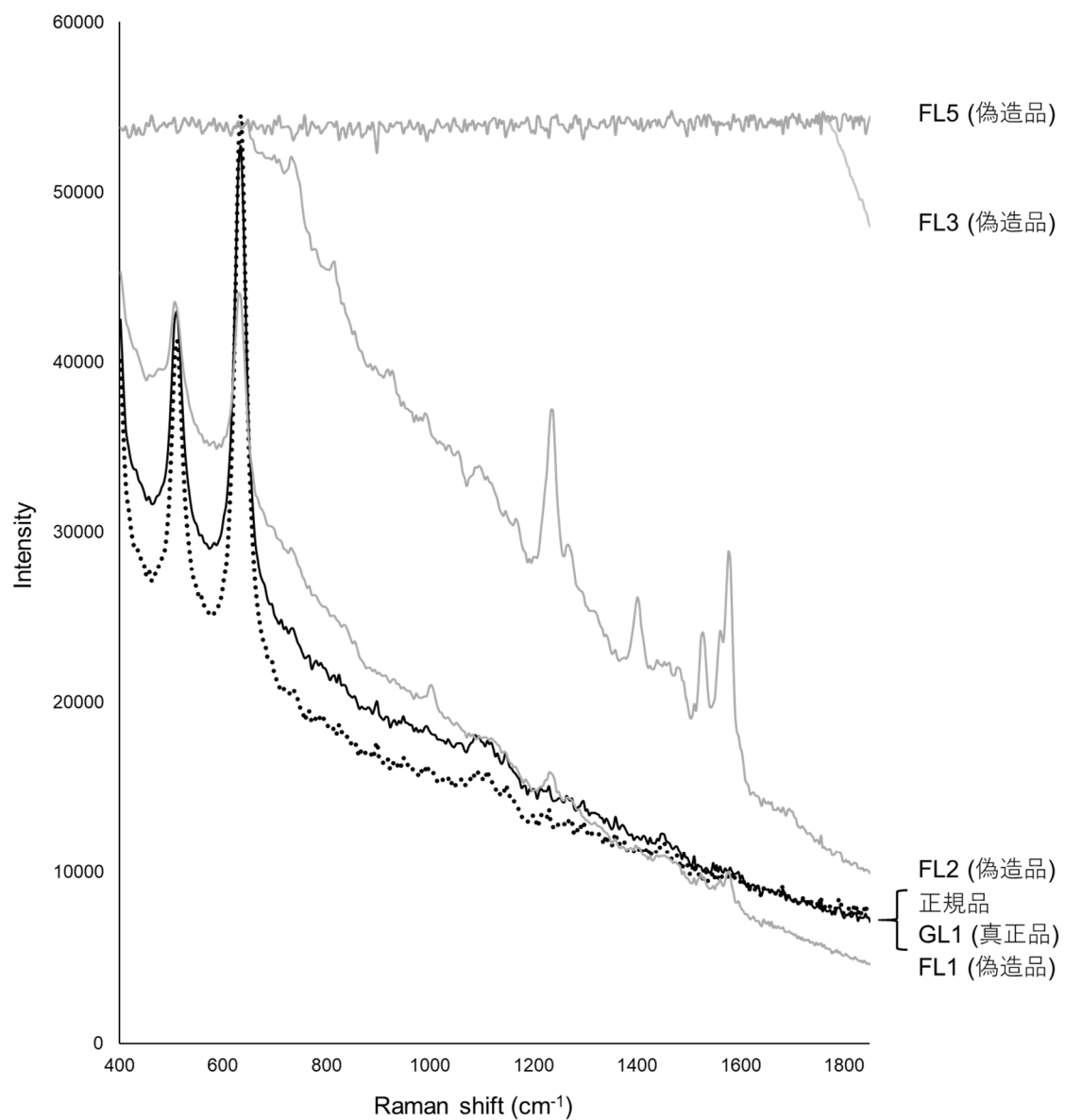


Figure 4-5. レビトラのラマンスペクトル

黒点線; 正規品 (5 錠の平均) , 黒実線; 真正品 1 サンプル (GL1) , グレー線; 偽造品 4 サンプル (FL1, FL2, FL3, FL5)

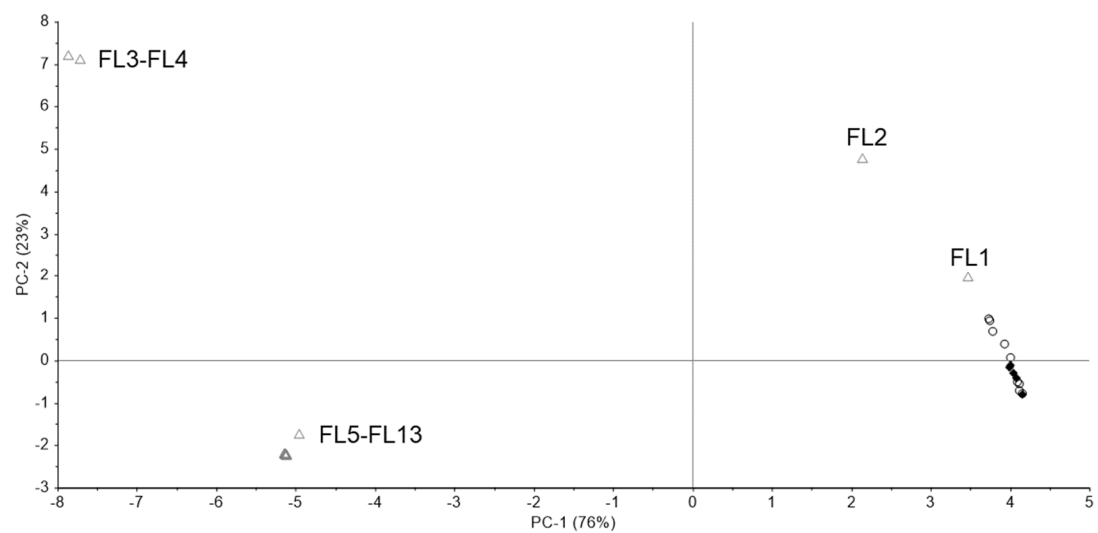


Figure 4-6. レビトラのラマンスペクトルの PCA スコアプロット  
 ひし形; 正規品 (n = 5) , 丸形; 真正品 (n = 9) , 三角形; 偽造品 (n = 13)



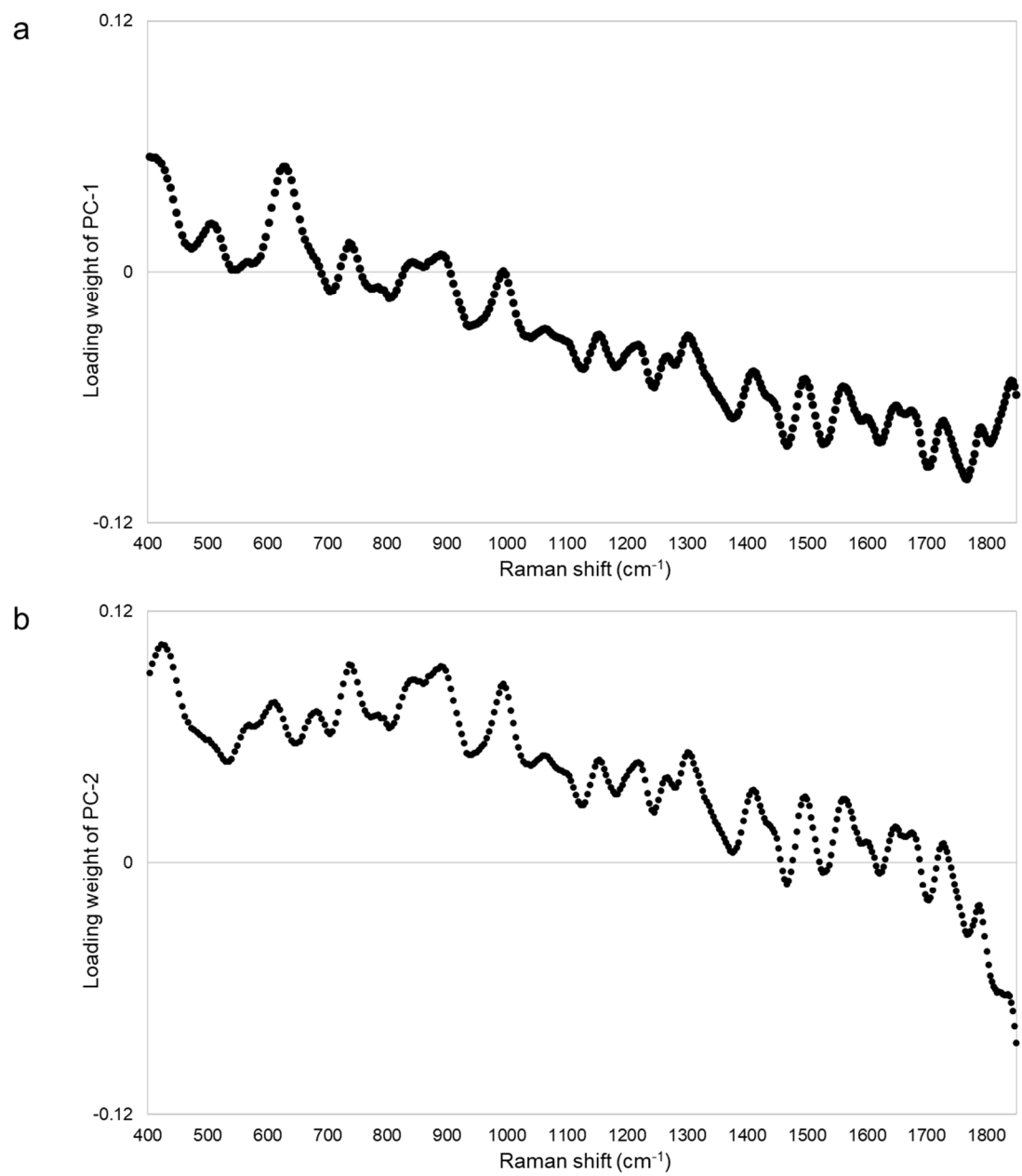


Figure 4-7. レビトラの PCA のローディングプロット

a) PC-1 のローディングプロット, b) PC-2 のローディングプロット

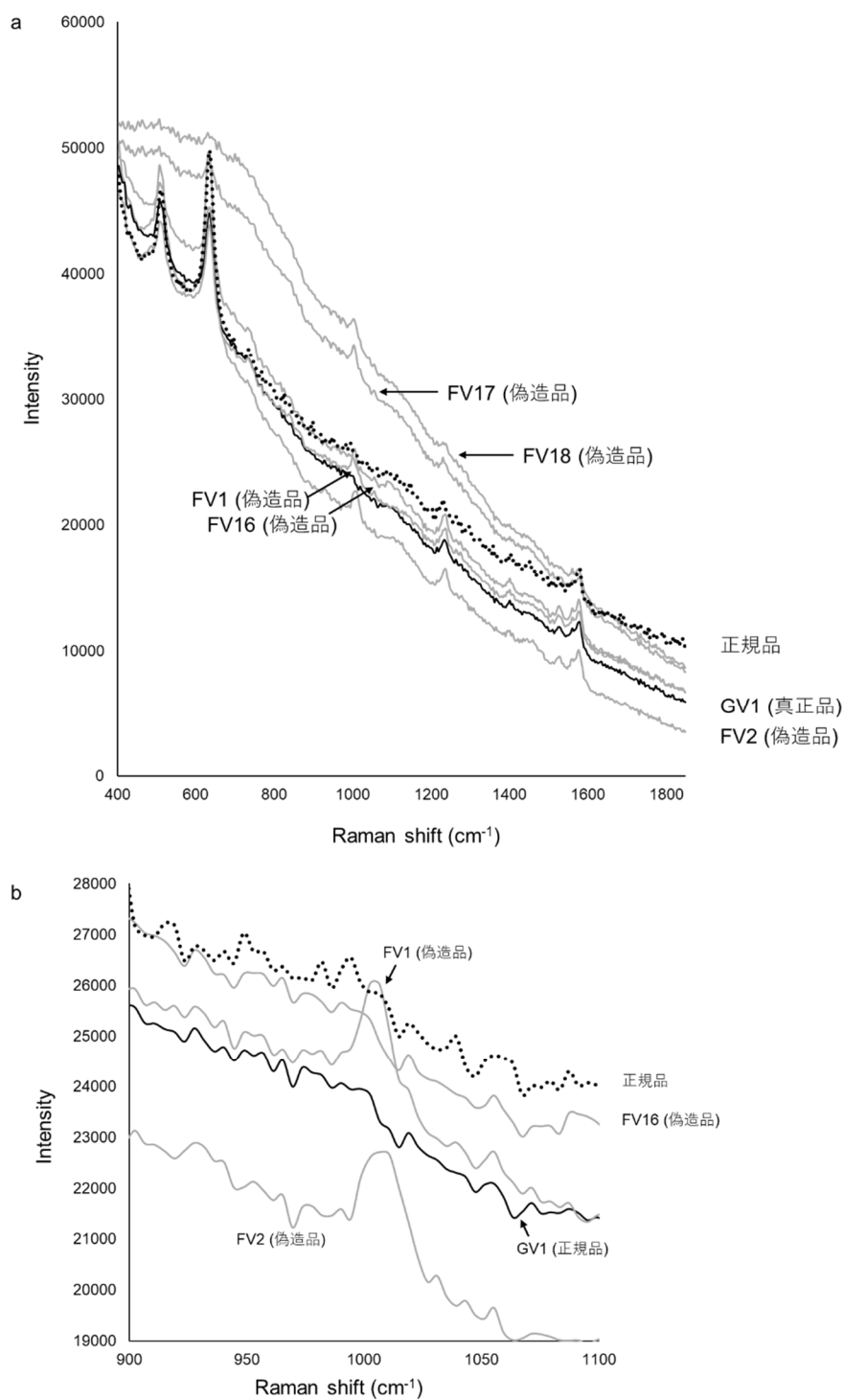


Figure 4-8. バイアグラのラマンスペクトル

a) バイアグラの 400-1850  $\text{cm}^{-1}$  におけるラマンスペクトル, b) バイアグラの 1000  $\text{cm}^{-1}$  付近におけるラマンスペクトルであり、a) の拡大図  
 黒点線; 正規品 (5 錠の平均) , 黒実線; 真正品 1 サンプル (GV1) , グレー線; 偽造品 5 サンプル (FV1, FV2, FV16, FV17, FV18)

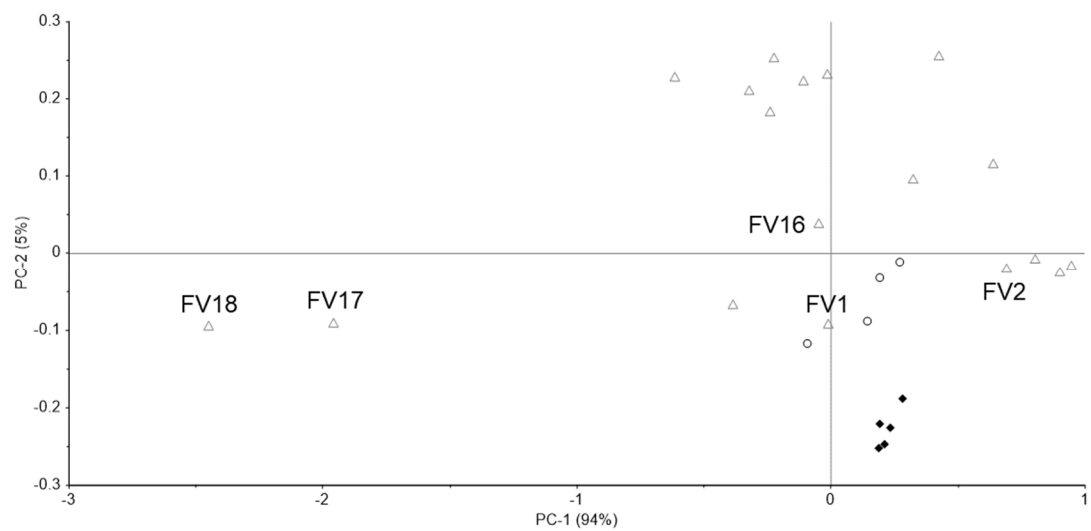


Figure 4-9. バイアグラのラマンスペクトルの PCA スコアプロット  
 ひし形; 正規品 (n = 5) , 丸形; 真正品 (n = 4) , 三角形; 偽造品 (n = 18)

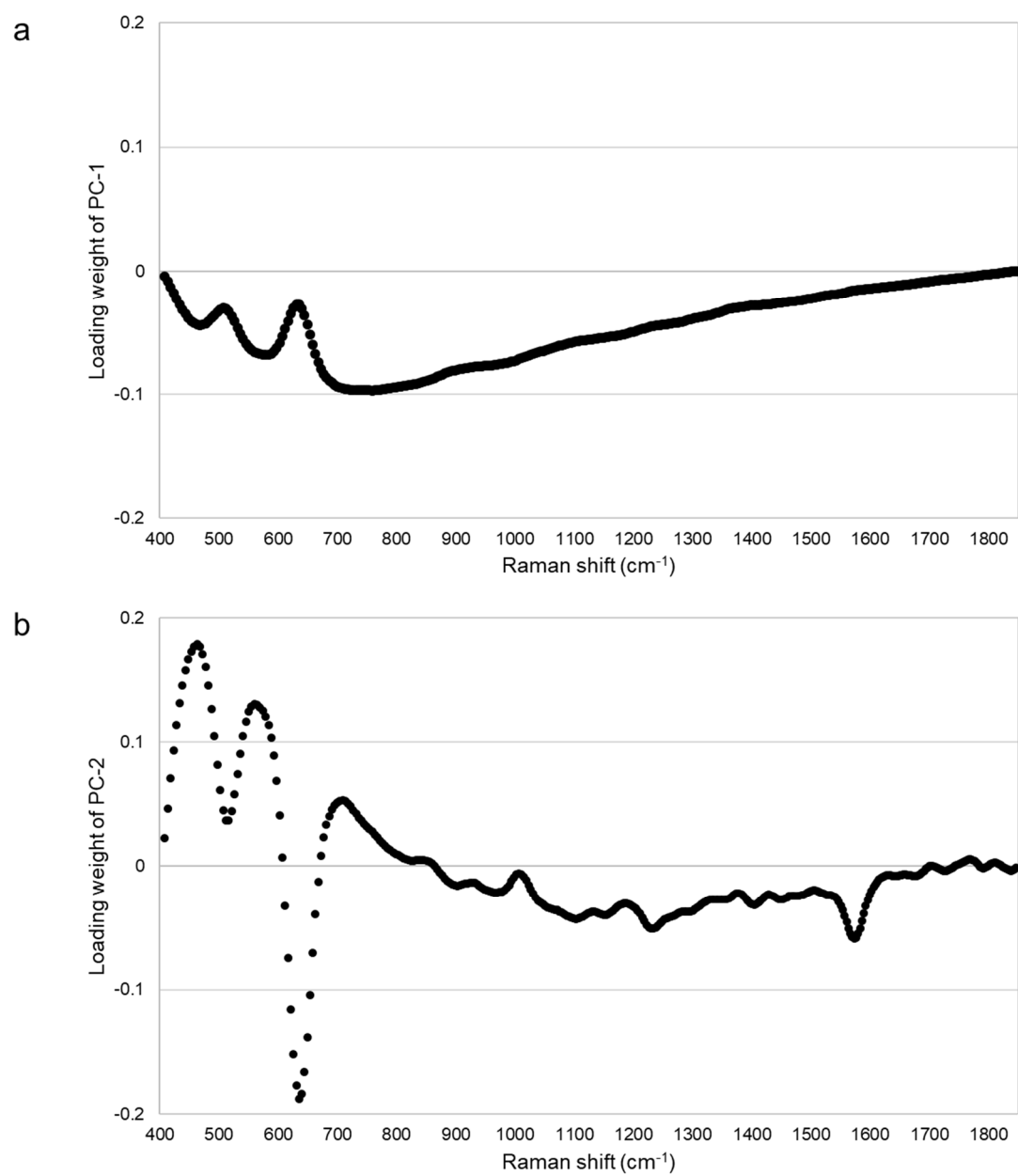


Figure 4-10. バイアグラの PCA のローディングプロット

a) PC-1 のローディングプロット, b) PC-2 のローディングプロット

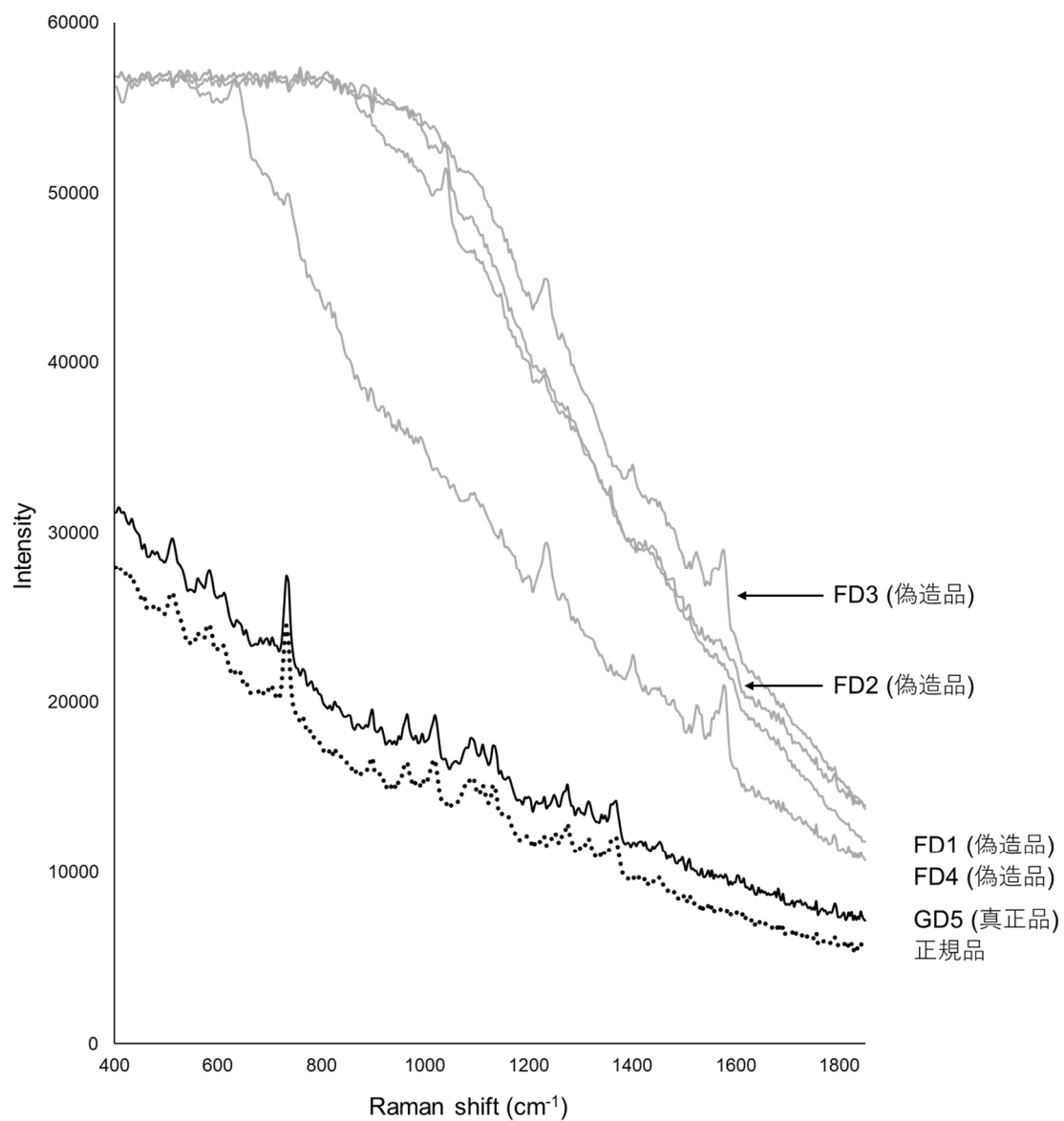


Figure 4-11. ジフルカンのラマンスペクトル

黒点線; 正規品 (5 錠の平均) , 黒実線; 真正品 1 サンプル (GD5) , グレー線; 偽造品 2 サンプルによる 4 データ (FD1, FD2, FD3, FD4)

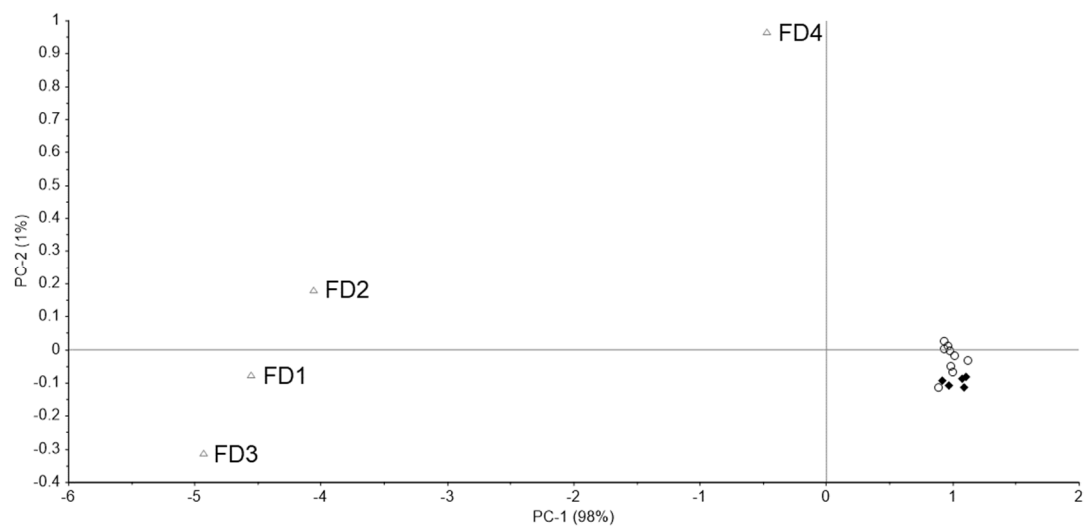


Figure 4-12. ジフルカンのラマンスペクトルの PCA スコアプロット  
 ひし形; 正規品 (n = 5) , 丸形; 真正品 (n = 9) , 三角形; 偽造品 (n = 4)

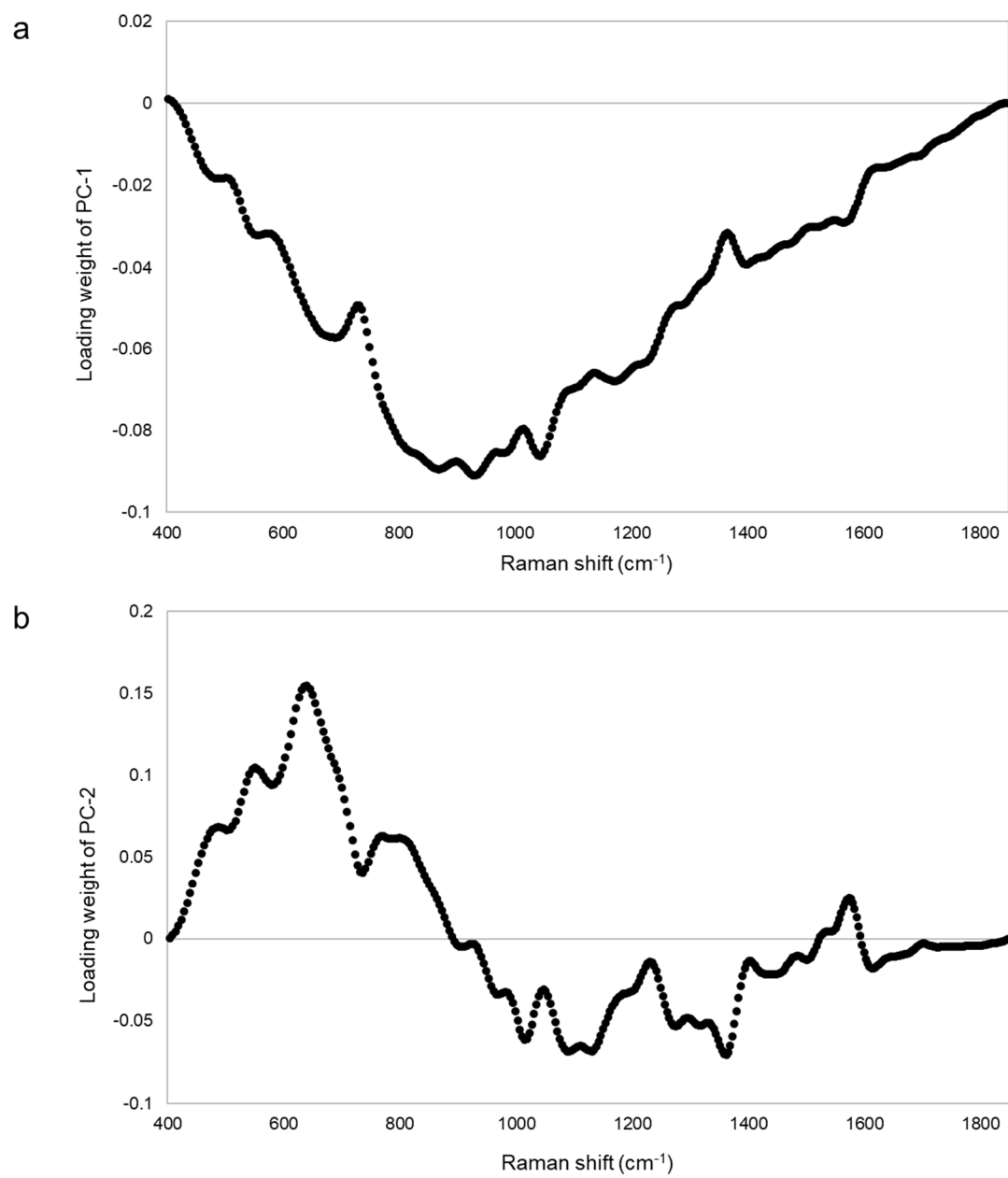


Figure 4-13. ジフルカンの PCA のローディングプロット

a) PC-1 のローディングプロット, b) PC-2 のローディングプロット

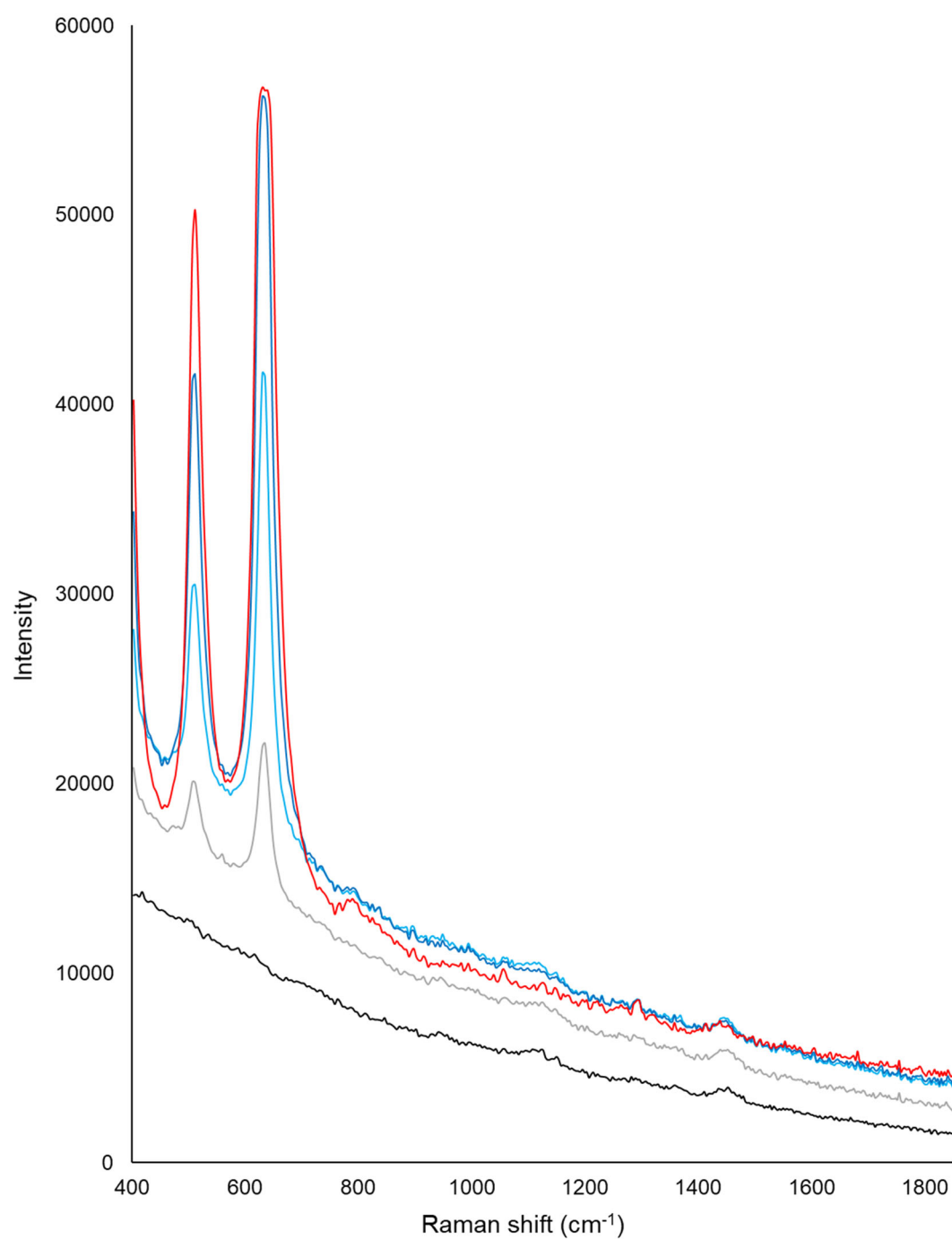


Figure 4-14. 酸化チタンのラマンスpekトルの濃度変化

黒; 酸化チタン 0% (ヒプロメロースのみ) , グレー; 酸化チタン 10% (ヒプロメロース: 酸化チタン= 9:1) , 水色; 酸化チタン 25% (ヒプロメロース:酸化チタン= 3:1) , 青; 酸化チタン 50% (ヒプロメロース:酸化チタン= 1:1) , 赤; 酸化チタン 100% (酸化チタンのみ)



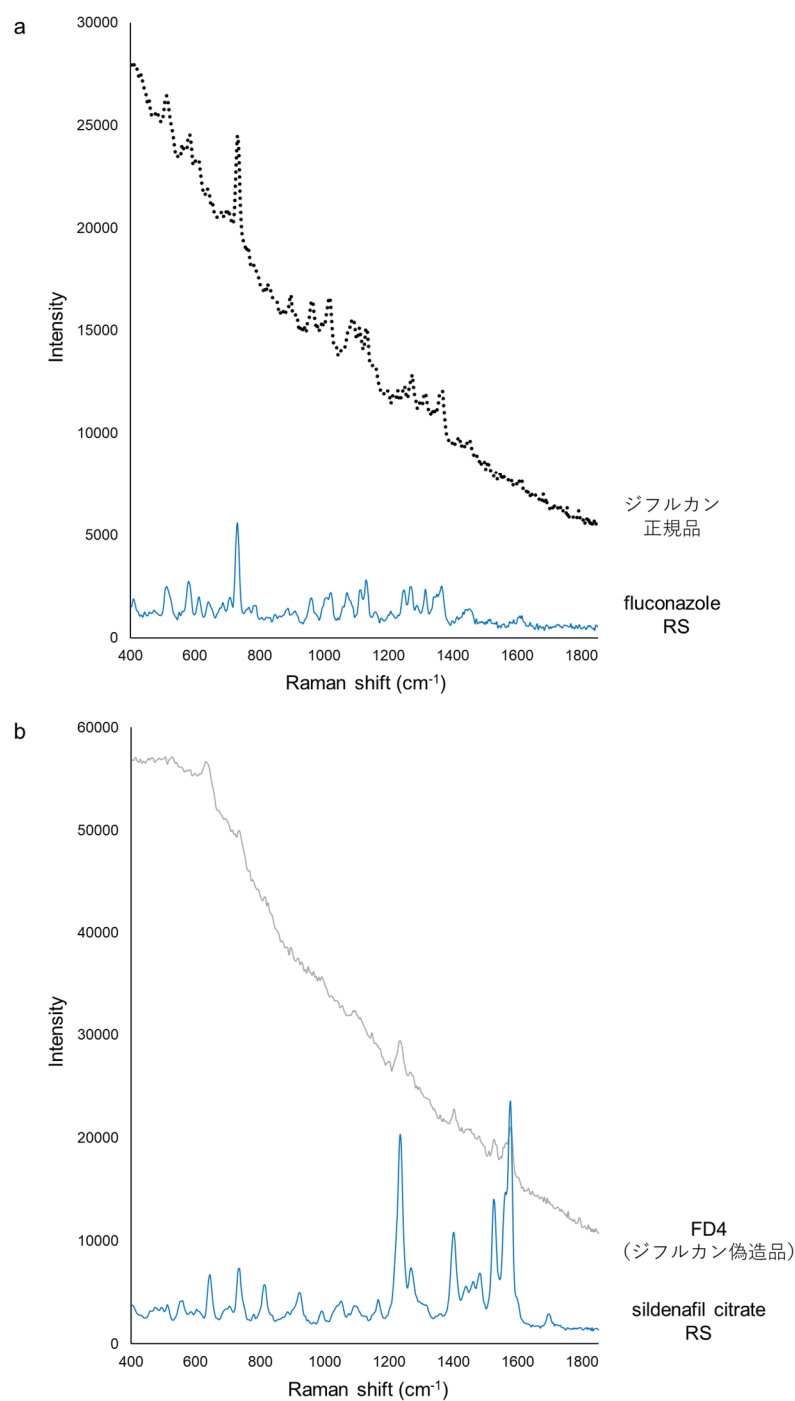


Figure 4-15. 裸錠であるジフルカンにおける、含有成分のラマンスペクトルへの影響

a) ジフルカンの正規品と fluconazole RS のラマンスペクトル

黒点線; ジフルカン正規品, 青線; fluconazole RS

b) 偽造ジフルカンと sildenafil citrate RS のラマンスペクトル

グレー線; シルデナフィルを含む偽造ジフルカン (FD4) , 青線; sildenafil citrate RS

## 第5章 ラマン散乱分光分析による偽造医薬品検出のための判別分析法の検討

### 概要

【背景】第4章では、超小型ラマン散乱分光計により一部の偽造品が検出可能であったが、スペクトルマッチングや PCA による偽造品検出の限界が示された。分光分析は膨大なスペクトルデータを扱うためしばしば多変量解析と併用されるが、実際に市場に流通する偽造品を用いた判別分析の検証実験はほとんど行われていない。よって本章では、超小型ラマン散乱分光計と判別分析を組み合わせた偽造鑑別のための分光分析モジュールの開発を試みた。

【方法】シアリス錠、レビトラ錠、バイアグラ錠、ジフルカン錠の正規品と個人輸入で入手した製品（真正品または偽造品）を対象として、超小型ラマン散乱分光計と多変量解析を組み合わせた偽造鑑別を行った。多変量解析として、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）を行い、サンプルを分類した。

【結果・考察】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。

【結論】偽造品鑑別にはラマン散乱分光分析と SIMCA の併用が有用である可能性が示唆された。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分析装置の社会実装により、迅速かつ簡便な偽造品検出が可能になると考えられた。

## 1. 背景

第4章では、超小型ラマン散乱分光計が一部の偽造品の鑑別に有用であることが示されたが、スペクトルマッチングやPCAによる視覚的な判別には限界があり、全ての偽造品を識別することは困難であった。そこで本章では、ラマン散乱分光分析と判別分析の併用による偽造鑑別を検討した。多変量解析は、膨大なスペクトルデータから化合物の分析や識別を迅速に行うことができるため、しばしばラマン散乱分光分析やNIRに適応される。多変量解析はデータの中から関連のある情報を導き出す方法であり、主に定性目的で用いられるPCAや、主に定量目的で用いられる古典的最小二乗法 (Classical Least Square: CLS)、主成分回帰 (Principal Component Regression: PCR)、部分最小二乗法 (Partial Least Squares Regression: PLS) などがある (坂本, 2019)。目的変数がない場合を教師なし学習 (unsupervised pattern recognition)、目的変数がある場合を教師あり学習 (supervised pattern recognition) と呼ぶ。PCAは教師なし学習であり、データの圧縮や次元削除を目的として行われる。PCAは、全体のデータから新たな変数である主成分を定義しデータを分類する方法であり、全体のばらつきが最も大きい方向を第一主成分 (PC1) とし、PC1に直行して無相関であり2番目にばらつきが大きい方向を第二主成分 (PC2) とする。PC1とPC2を用いたスコアプロットにより、プロットの位置関係から視覚的にデータの特徴による分類が可能である (Sanada et al., 2020b; Berrueta et al., 2007)。教師あり学習としては、クラスアナロジーのソフト独立モデリング (Soft Independent Modeling of Class Analogy: SIMCA) や部分最小二乗判別分析 (Partial Least Squares - Discriminant Analysis: PLS-DA) がある (Li et al., 2018; Mueller et al., 2013; Trygg et al., 2007; 相島, 1991)。SIMCAおよびPLS-DAと組み合わせた分光分析は、食品 (Amendola et al., 2020; Basati et al., 2018; Berrueta et al., 2007; Duca et al., 2016; Lim et al., 2017; Mees et al., 2018; Nieuwoudt et al., 2016; Kasemsumran et al., 2007; Khodabakhshian et al., 2020)、植物 (Li et al., 2018)、油 (Li et al., 2015; Mueller et al., 2013)、インク (Ramli

et al., 2015)、紙幣 (de Almeida, 2013)、布 (Davis, 2015) など様々な分野での識別に応用されており、有用性が評価されている。また、多変量解析と組み合わせた分光分析の有用性は医薬品でも評価されているが (Candolfi, 1999; de Peinder et al., 2008; Hattori et al., 2018; Kwok and Taylor, 2012; Li et al., 2012; Yip et al., 2014)、実際に市場に流通する偽造品を用いた検証実験はほとんど報告がない。市場には、製剤に関する情報や詳細を示していない、または誤った情報を記載している、医薬品有効成分を含んでいないなど様々な偽造品が流通していることに加え、偽造品を製造する企業の技術向上により一部の偽造品は正規品と非常に類似している (Sanada et al., 2020a; Zhu et al., 2020; 木村ら, 2011; 佐藤, 2014)。よって、偽造鑑別法の現場での実用化のためには市場に流通する偽造品を用いた検討が必要である。

本研究では、超小型ラマン分光計と多変量解析を組み合わせた偽造鑑別のための分光分析装置の開発を試みた。現場での適用可能性の評価のため、分析対象は以前の研究で偽造品が報告されている市場に流通する 4 製品を用いた。対象医薬品は、ED 治療薬であるシアリス錠、レビトラ錠、バイアグラ錠と、インターネット上でしばしば女性バイアグラとして広告される抗真菌薬であるジフルカン錠であった。

## 2. 方法

### 2-1. 分析対象

対象はシアリス錠 20 mg、レビトラ錠 20 mg、バイアグラ錠 100 mg およびジフルカン錠 100 mg であった。正規品として、シアリス錠 20 mg、レビトラ錠 20 mg は日本市販品を使用した。バイアグラ錠 100 mg とジフルカン錠 100 mg は日本未発売の規格または剤形のため、ファイザー社 (New York, NY, USA) から入手した。テストサンプルとして、以前の研究でインターネットを介した個人輸入で入手した製品 (真正品と偽造品) を用いた (Sanada et al., 2020a; Zhu et al., 2020; 木村ら, 2011; 木村ら, 2016)。シアリス

( $n=33$ ) は、正規品、真正品 9 製品、偽造品 23 製品であった。レビトラ ( $n=23$ ) は、正規品、真正品 9 製品、偽造品 13 製品であった。バイアグラ ( $n=23$ ) は、正規品、真正品 4 製品、偽造品 18 製品であった。ジフルカン ( $n=12$ ) は、正規品、真正品 9 製品、偽造品 2 製品であった。個人輸入で入手したジフルカンの偽造品は 1 製品のみであったため、ファイザー社より偽造ジフルカン 1 製品を入手した。

## 2-2. ラマン散乱分光分析

超小型ラマン散乱分光計 (C13560; Hamamatsu Photonics K.K., Shizuoka, Japan) を用いて、錠剤表面のラマンスペクトルを測定した。波長は 785 nm、パワーは 15 mW、露光時間は 1 秒であった。大きさは 96 mm × 14.5 mm × 60 mm で、重量は 90 g であった。浜松ホトニクス社が提供するフォーカスガイドを使用して、測定ごとにレーザーの焦点をあわせた。正規品は 5 錠を用いてそれぞれ裏表 5 回ずつ測定し、50 個のスペクトルデータを得た。真正品と偽造品は 1 錠あたり同一面の別の場所で 5 回ずつ測定し、平均値を算出した。ただし、ジフルカンの偽造品は 2 製品のみであり、データ数の不十分を防ぐため、1 錠あたり裏表 5 回ずつ測定しそれぞれの平均値を算出し、4 つのスペクトルデータ (4 サンプル) とした。1 回の測定に要する時間は約 4~5 秒であり、1 サンプルあたり 5 回測定する場合、測定に要する時間は 1 サンプルあたり 30 秒程度である。

## 2-3. 多変量解析法

### 2-3-1. ラマンスペクトルの前処理

スペクトル処理および多変量解析は The Unscrambler X 10.5 (CAMO Software, Oslo, Norway) を用いて行った。スペクトルデータの前処理は、ベースラインシフトの低減やノイズの除去のためのデータ変換である。平滑化はデータに含まれるノイズの除去のために行われ、二次微分ではベースライン変動の除去だけでなく、隠れたピークを顕在化

させる (Abraham and M. J. E, 1964; 菅間ら, 2014; 黒木, 2018; 下山, 1998; 吉村ら, 2012)。本研究では、前処理として二次多項式、窓枠数 15 のサビツキゴレイ二次微分法 (Savitzky-Golay filter: SG) を用いた。

### 2-3-2. SIMCA

SIMCA は、PCA モデルに基づく分類法である (Berrueta et al., 2007)。テストサンプルは定義された PCA モデルと比較され、クラスとの類似性に従って分類される。サンプルからモデルまでの距離が短く、0 に近いほどサンプルがモデルと近いと判断される (Mees et al., 2018)。サンプルからモデルまでの距離 ( $S_i$ ) は、サンプルがモデル化されたクラスからどれだけ離れているかの尺度であり、サンプルの残差分散の平方根として計算される。またサンプルレバレッジ ( $H_i$ ) は、モデルへのサンプルの投影がモデルの中心からどれだけ離れているかを示す尺度であり、クラスモデルでどの程度適切に記述できるかに関係なく、サンプルが他のクラスメンバーとどの程度異なるかを表す。 $S_i$  vs  $H_i$  プロットは、 $S_i$  と  $H_i$  を同時に表示しサンプルの分類を視覚的に示すため、サンプルが  $S_i$  と  $H_i$  の境界制限内にある場合モデルに従っていると判断される (Duca, 2016)。本研究では、 $S_i$  および  $H_i$  の境界制限として 95%信頼区間を適用した。

本研究ではまず、製品ごとに SIMCA を行った。キャリブレーションセットとして正規品 50 データを用いて PCA モデルを構築し、真正品および偽造品をテストセットとして使用した。モデルの主成分数はクロスバリデーションにより決定した。次に、4 製品の正規品 PCA モデルを用いて、全製品の真正品および偽造品を SIMCA で分類し、クーマンズプロットにより正しいクラスモデルに属するかを確認した。クーマンズプロットは  $S_i$  vs  $S_i$  プロットであり、2 つのモデルについてサンプルまでの距離が相互にプロットされる。クーマンズプロットには、2 つのモデルのクラスメンバーシップ制限が含まれているため、サンプルがどちらのモデルに属する可能性が高いかを示す (Coomans et

al., 1984)。本研究では、各製品のテストサンプルについて、対応する正規品モデルと別の製品の正規品モデルの2つのモデルに対するクーマンズプロットを確認した。

### 2-3-3. PLS-DA

一般に PLS による定量では、予測される実際の濃度測定値を目的変数として設定し、スペクトルデータを説明変数として設定することにより線形回帰モデルを作成する。PLS-DA では、目的変数として使用される値の代わりにダミー定数としてグループを指定することによって、ダミー変数を目的変数、スペクトルデータを説明変数として PLS モデルを構築し、サンプルを分類する。クラスはダミー定数「0」または「1」とし、サンプルがクラスに属している場合は 1、それ以外の場合は 0 を割り当て、Y 予測 (Y-pred) のカットオフ値は 0.5 とした。よって、以下のように判断された (Basati et al., 2018; Lim et al., 2017; 吉村ら, 2012)。

- 1)  $Y\text{-pred} > 0.5$  は、クラスメンバーを意味する。
- 2)  $Y\text{-pred} < 0.5$  は、クラスメンバーではないことを意味する。
- 3) 偏差が 0.5 を超える場合は Y-pred の値が信頼できないため除外する。

本研究では、モデルの構築法が異なる 2 種類の PLS-DA を行った。まず、正規品 4 製品をダミー変数で分類し、全製品の真正品および偽造品を用いて PLS-DA を行い、サンプルが正しいクラスのメンバーに分類されるか確認した。クロスバリデーションによりモデルの主因子数を決定した。クロスバリデーションの決定係数 (coefficient of determination:  $R^2$ ) と二乗平均平方根誤差 (root mean square error of prediction: RMSE) を使用してモデルを評価した。一般的に  $R^2$  は 1 に近いほど、RMSE は 0 に近いほどよいモデルであることを表す。次に、製品ごとに正規品、真正品、偽造品をダミー変数で分類してモデルを構築し、サンプルが正しく分類されるか確認した。

### 3. 結果

#### 3-1. ラマンスペクトル

正規品のラマンスペクトルでは、4 製品のラマンスペクトルは異なるが、スペクトルの主要なピークはシアリス、レビトラ、バイアグラの間で類似していた (Figure 5-1a)。正規品のラマンスペクトルは、各製品について 50 データの平均を用いた。全てのテストサンプルのラマンスペクトルは、各サンプルの 5 データの平均を用いた。一部の偽造サンプルは蛍光のためにピークを示さなかった (Figure 5-1b)。二次微分処理後の正規品のスペクトルとサンプルのスペクトルを Figure 5-2 に示した。

#### 3-2. SIMCA

4 製品それぞれについて、正規品の PCA モデルに基づいた SIMCA を行った。シアリスの PCA モデルの最適主成分数は 3 であった。SIMCA で得られたシアリスの Si vs Hi プロットを Figure 5-3 に示す。真正品は Si と Hi の両方が制限内にあり、モデルに属するものとして分類された。偽造品は全て Si と Hi の両方の制限を超えており、偽造品間のばらつきは大きかった。レビトラの PCA モデルの最適主成分数は 3 であった。SIMCA で得られたレビトラの Si vs Hi プロットを Figure 5-4 に示す。真正品は Si と Hi の両方が制限内にあり、モデルに属するものとして分類された。偽造品は全て Si と Hi の両方の制限を超えていた。1 つの偽造品で Si が特に大きく、このサンプルはモデルと大きく異なることが明らかとなった。バイアグラの PCA モデルの最適主成分数は 4 であった。SIMCA で得られたバイアグラの Si vs Hi プロットを Figure 5-5 に示す。真正品は Si と Hi の両方が制限内にあり、モデルに属するものとして分類された。偽造品は Si と Hi の両方またはどちらかの制限を超えていたが、境界に近いサンプルも存在した。偽造品 4 サンプルについて、Hi は制限内だが Si が制限を超えており、そのうち 1 サンプルほぼ境界線上に存在した。別の偽造品 4 サンプルについて、Si は制限内だが Hi が制限を超



えており、そのうち 1 サンプルはほぼ境界線上に存在した。残りの偽造品 10 サンプルは Si と Hi の両方の制限を超えていた。ジフルカンの PCA モデルの最適主成分数は 4 であった。SIMCA で得られたジフルカンの Si vs Hi プロットを Figure 5-6 に示す。真正品は Si 対 Hi の両方が制限内にあり、モデルに属するものとして分類された。偽造品は全て Si と Hi の両方の制限を超えており、偽造品間のばらつきは大きかった。よって、正規品 PCA モデルを用いた SIMCA では、4 製品全てにおいて、真正品は全てモデルに属し、偽造品は全てモデルに属しておらず、100%偽造品を識別可能であった。

次に、4 製品の全サンプルについて、4 つの正規品 PCA モデルを用いて SIMCA を行い、正しい製品のモデルに属するかを確認した。レビトラ、バイアグラ、ジフルカンについて、全ての真正品が正しいモデルに属し、全ての偽造品がどのモデルにも属さなかった。シアリスについて、真正品はシアリスの正規品モデルに属したが、偽造品 2 サンプルはバイアグラの正規品モデルに属した (Table 5-1)。Si と Hi を用いた SIMCA 分類ではシアリスの偽造品 2 サンプルがバイアグラ正規品モデルに属したが、サンプルからシアリスの正規品モデルとバイアグラの正規品モデルまでの Si vs Si を示すクーマンズプロットではシアリスの偽造品 5 サンプルがバイアグラ正規品モデルに近かった (Annex 5-1b)。他の製品においてもクーマンズプロットでは別の製品のモデルに近い偽造品が存在した (Annex 5-1, 5-2, 5-3, 5-4)。以上より、4 製品の正規品 PCA モデルを用いて全サンプルを SIMCA で分類すると、別の製品の正規品モデルに誤って属する偽造サンプルが存在することが明らかとなった。

### 3-3. PLS-DA

#### 3-3-1. 正規品モデルを用いた PLS-DA

クロスバリデーションより、最適因子数は 5 であった。モデルには外れ値が存在したが、正規品を外れ値として除外することでモデルの正確性が低下すると判断し、外れ値

は除外せず解析を行った。各モデルでレビトラの偽造品 1 サンプルは偏差が 0.5 以上であり除外された。

シアリスの正規品 PLS モデルは、 $R^2=0.944$ 、 $RMSE=0.102$  であった。シアリスの真正品は全て Y-pred が 0.5 以上であり正しくクラスに属したが、シアリスの偽造品 12 サンプルもクラスに属しており、全ての偽造品を識別することはできなかった。また、レビトラの偽造品 11 サンプルとバイアグラの偽造品 2 サンプルもクラスに属していた。全てのレビトラ、バイアグラ、ジフルカンの真正品はクラスに属さなかった (Figure 5-7)。レビトラの正規品 PLS モデルは、 $R^2=0.962$ 、 $RMSE=0.084$  であった。レビトラの真正品は全て Y-pred が 0.5 以上であり正しくクラスに属し、他の全てのサンプルは Y-pred が 0.5 未満でありクラスに属しておらず、偽造鑑別が可能であった (Figure 5-8)。バイアグラの正規品 PLS モデルは、 $R^2=0.959$ 、 $RMSE=0.088$  であった。バイアグラの真正品および偽造品は全て Y-perd が 0.5 以上でありクラスに属しており、偽造品を識別することはできなかった。また、レビトラの偽造品 1 サンプルと、ジフルカンの偽造品 2 サンプルもクラスに属していた。シアリス、レビトラ、ジフルカンの真正品は Y-pred が 0 付近であり、クラスに属さなかった (Figure 5-9)。ジフルカンの正規品 PLS モデルは、 $R^2=0.978$ 、 $RMSE=0.064$  であった。ジフルカンの真正品は全て Y-pred が 0.5 以上であり正しくクラスに属し、他の全てのサンプルは Y-pred が 0.5 未満でありクラスに属しておらず、偽造鑑別が可能であった (Figure 5-10)。4 製品の正規品 PLS モデルを用いた PLS-DA では、レビトラとジフルカンは偽造鑑別が可能であり、シアリスはいくつかの偽造品を識別でき、バイアグラは偽造品を全く識別できなかった。しかし、真正品はどれも他のモデルに誤って属さず正しく識別された。

### 3-3-2. 製品ごとの PLS-DA

PLS モデルの作成時、いくつかの偽造品が外れ値となったが外れ値は除外せずに解析

を行った。偽造品の外れ値は、様々なスペクトルをもつ偽造品が存在しているためであると考えられ、実際に流通する偽造品のデータを外れ値として除外するべきではないと判断した。一方、モデルの考察のため外れ値を除外した場合の結果についても調査した。

シアリスでは、正規品モデルには正規品のみ、真正品モデルには真正品のみ、偽造品モデルには偽造品のみが分類され、正しく識別された (Figure 5-11)。PLS では偽造品 3 サンプルが外れ値となったため、除外してモデルを再構築して PLS-DA を行ったところ、大きな差は見られなかった。レビトラでは、正規品モデルと真正品モデルでは全ての正規品と真正品がクラスに属し、偽造品は全てクラスに属さなかった。偽造品モデルでは、全ての正規品と真正品はモデルに属さず、偽造品のみがクラスに属した (Figure 5-12)。正規品と真正品クラスでは、偽造品 1 サンプルの偏差が 0.5 以上であったため除外された。よって、正規品と真正品は区別できず、偽造品は正規品や真正品と異なる分類であることが示された。PLS では偽造品 1 サンプルが外れ値となったためモデルを再構築したところ、再度偽造品 2 サンプルが外れ値として出現したため再構築した。正規品が外れ値として出現したため、それ以上の調査はしなかった。バイアグラでは、正規品モデルでは全ての正規品がクラスに属し、全ての真正品と偽造品はクラスに属さなかったが、全ての真正品と偽造品 1 サンプルは Y-pred が 0.5 に近かった。真正品モデルでは、真正品を含む全てのサンプルがクラスに属さなかった。偽造品モデルでは、偽造品 1 サンプルを除いて偽造品はクラスに属したが、正規品と真正品はクラスに属さなかった (Figure 5-13)。よって、真正品モデルがうまく作成できていないことが示された。また、偽造品モデルより、偽造品は 1 サンプルを除いて正規品や真正品と異なる分類であることが示された。PLS では偽造品 2 サンプルが外れ値となったため除外してモデルを再構築したが、新たな外れ値が出現し再度モデルを作成した。偽造品の外れ値を除外しモデルの再構築を続けると、7 回再構築したところで正規品が外れ値として出現したため、それ以上の調査はしなかった。ジフルカンでは、正規品モデルでは 1 データを除

く正規品と真正品 6 サンプルがクラスに属し、偽造品は全てクラスに属さなかった。真正品モデルでは、正規品 1 データと、真正品 3 サンプルがクラスに属し、偽造品は全てクラスに属さなかった。正規品と真正品モデルでは、偽造品 1 サンプルの偏差が 0.5 以上であったため除外された。偽造品モデルでは、全ての正規品と真正品はモデルに属さず、偽造品は全てがクラスに属した (Figure 5-14) 。よって、真正品モデルがうまく作成できていないことが示された。また、偽造品モデルより、偽造品は正規品や真正品と異なる分類であることが示された。PLS では偽造品 4 サンプルが全て外れ値となり、外れ値を除外すると偽造品が 1 サンプルも存在しなくなるため、調査しなかった。

#### 4. 考察

##### 4-1. ラマンスペクトル

本研究ではラマンスペクトルの前処理法として、SG 二次微分法を用いた。一般的にスペクトル前処理法では、標準正規変量 (standard normal variate: SNV) によるベースライン補正や、一次微分法、二次微分法およびそれらが併用されるが、微分法はスペクトルの小さな強度変化が強調されるため定性に有用と考えられる (Huazhou, 2013; 荒金ら, 2009; Candolfi et al., 1999; de Almeida et al., 2013; Yip et al., 2014) 。前処理法の検討として SNV、SG、および SNV と SG の併用によるスペクトルを確認したところ、正規品では SNV により 4 製品のスペクトルのベースラインが補正されたが (Annex 5-5) 、元のスペクトルが蛍光により主要なピークを示さなかったシアリスとレビトラの偽造サンプルでは、SNV 補正により強度 0 付近でノイズ様のスペクトルとなり主要なピークを示さなかった (Annex 5-6, 5-7) 。シアリス、レビトラ、バイアグラ、ジフルカンの前処理後のスペクトルを Annex 5-6, 5-7, 5-8, 5-9 に示す。SNV、SG、SNV 処理後に SG (SNV + SG) 、SG 処理後に SNV (SG + SNV) の併用による正規品の PLS 回帰モデルを作成し比較したところ  $R^2$  と RMSE より 4 種類の前処理で作成された正規品モデルは適切で

あると考えられたが (Table 5-2)、SNV 処理を含むモデルで PLS-DA を行うと偏差が大きくモデルで適切に説明できないサンプルが複数存在した。よって、SNV 処理を含む前処理では正規品モデルの作成は可能だが、スペクトルが大きく異なる偽造サンプルの分類においては適していないと考えられた。

#### 4-2. SIMCA

正規品の PCA モデルに基づいた SIMCA では、4 製品全てについて 100%偽造品を識別可能であった。シアリス、レビトラ、ジフルカンは全ての偽造品が Si と Hi の両方が制限を超えていたため、真正品と偽造品が完全に鑑別可能と考えられた (Figure 5-3, 5-4, 5-6)。バイアグラでは、Si と Hi の両方が制限を超えているのは 10 サンプルのみあり、いくつかの偽造品は Si や Hi のみでの判断は困難であった (Figure 5-5)。これはバイアグラの偽造品のラマンスペクトルが、正規品に類似しているためと考えられた。SIMCA では正規品モデルを作成すればどのサンプルでも同じ判断基準でテスト可能なため、正規品が入手可能な状況では SIMCA が偽造品鑑別法として有用であると考えられた。

4 製品の正規品 PCA モデルに基づいた SIMCA では、一部のシアリスの偽造品はバイアグラの正規品モデルに属した (Table 5-1)。SIMCA でバイアグラモデルに分類された偽造シアリスは 2 サンプルだけであったが、クーマンズプロットでは偽造シアリス 5 サンプルがバイアグラモデルに近く、バイアグラモデルに類似することが示唆された。しかし、これらの偽造シアリスは、錠剤の外観はシアリスの正規品に類似しているため、バイアグラの正規品と誤って判断されることはないと考えられる。全ての真正品は正しく識別されたため、真正品を誤って別の製品に分類する可能性はないと考えられた。

#### 4-3. PLS-DA

4 製品の正規品 PLS モデルを用いた PLS-DA では、全ての製品において真正品は正しくクラスに属していた。レビトラとジフルカンでは、それぞれの真正品のみが正規品クラスに属したため、PLS-DA が偽造品検出法として有用と考えられた (Figure 5-8, 5-10)。シアリスでは、いくつかの偽造品が正規品クラスに属すると判断され、完全な偽造鑑別が困難であった (Figure 5-7)。バイアグラでは、真正品や偽造品を含む全てのバイアグラサンプルが正規品クラスに属したため、偽造鑑別はできなかった (Figure 5-9)。シアリス、レビトラ、バイアグラは全てコーティング錠であり添加剤由来のピークが大きいいため PLS モデルが類似し、別の製品の正規品クラスに属する偽造品が存在した可能性がある (第 4 章, Figure 5-1, 5-2)。偽造品が誤って別の製品の正規品クラスに属すると判断されることはあったが、真正品は正しく識別されたため真正品を誤って別の製品と判別する可能性はないと考えられた。

製品ごとの PLS-DA では正規品、真正品、偽造品を分類してモデルを作成した。正規品と真正品について、製造国や製造工場の違いで多少違いが生じることはあるが、基本的にはスペクトルが類似または同等であると考えられ、別のモデルとして区別することはごくわずかな違いでモデルを分類することになる。よって、レビトラでは正規品モデルと真正品モデルが完全に区別されず、バイアグラとジフルカンでは真正品モデルがうまく作成できなかったと考えられ、正規品と真正品を分類する PLS-DA は適さないことが示唆された (Figure 5-12, 5-13, 5-14)。一方で、各製品について偽造品モデルに属する正規品や真正品は存在しなかったことから、偽造品モデルでのサンプルのクラス分類を確認することで、偽造品が正規品や真正品と異なることを確認できると考えられ、十分な偽造品情報があれば、特定の医薬品の分類に役立つ可能性がある (Figure 5-11, 5-12, 5-14)。しかし、本研究のように偽造品が入手できれば偽造モデルが作成可能であるが、偽造品情報がない場合は偽造品モデルの作成は不可能である。またその場合、モデル作成時に真正性の結果が絶対的に必要となる。よって、現場での偽造鑑別の観点から、製

品ごとの PLS-DA は適さないと考えられた。

一般的にモデルに外れ値がある場合は外れ値を除外しモデルを改善することが多いが、今回のように外れ値が偽造品の情報として不可欠である可能性もあるため、外れ値を全て除外することは誤ったモデルの作成につながると考えられる。偽造品が外れ値となるのは、個人輸入で入手した偽造品は複数種類あり、それぞれの偽造品が示すラマンスペクトルが大きく異なるため、全ての偽造品を 1 つのグループとして扱うことが困難なためと考えられた。偽造品をスペクトルの特徴ごとに分けて複数の偽造品モデルを作成することでモデル作成時の外れ値を回避できる可能性があるが、世界に流通する偽造品を全て入手し、特徴に応じて複数の偽造品モデルを作成することは非現実的である。本研究で用いた偽造品のように、サンプルのスペクトルのばらつきが大きい場合は外れ値が多くよい PLS モデルが作成できない可能性がある。

#### 4-4. 本研究の限界

本研究では、1 錠あたり 5 回測定しているが錠数不足のため 1 サンプルあたり 1 錠のみの測定であった。また本研究の対象は、ED 治療薬 3 種と抗真菌薬 1 種類のみに限定されており、現場での実用性の評価には他の医薬品を用いた検証実験を行う必要がある。

#### 4-5. 今後の展望

SIMCA や PLS-DA による医薬品の分類については多くの報告があるが、実際に市場に流通する真正品や偽造品に焦点を当てた検討はほぼ報告されておらず、現場での実用化には実際に流通する製品を用いた検証実験が必要であった。PLS-DA は、先発品とジェネリック医薬品のように類似の組成をもつが製造会社が異なる製品を比較したり、研究班が独自に作成した模擬の偽造品を用いた研究では成功する可能性があるが、本研究のように他のサンプルと完全に異なる性状組成を有する偽造品がある場合、PLS-DA に

よる分類が困難である可能性が示唆された。

低価格の NIR 分光計を使用した市場に流通する麻薬の調査は報告されているが (Hespanhol et al., 2019)、NIR 分析装置に比べてラマン散乱分光分析装置は比較的高価であるため、低価格のラマン散乱分析装置については検討されてこなかった。本研究では、現場での導入を考慮し、実際にインターネット上に流通する製品を用いてラマン散乱分光分析を用いた判別分析の有用性を評価し、低価格の超小型ラマン散乱分光計と SIMCA を組み合わせた分光モジュールの有用性が示された。ラマンスペクトルの比較や PCA スコアプロットによるグルーピングで検出可能な偽造品もあるが (Sanada et al., 2020b)、それらは視覚的判断となるため判断基準の設定を必要とする。SIMCA では統一された基準で偽造品の識別が可能であり、真正性の結果を必要とせず正規品モデルを用いて偽造品を検出可能である。また、超小型ラマン散乱分光計は、専用の SERS 基板を用いた測定も可能であるため、錠剤や粉末製剤だけでなく低濃度溶液の識別にも応用可能と考えられる。実用化にはさらなる実証実験が必要だが、判別分析アルゴリズムの確立により、正規品のライブラリを充実させることで将来的に SIMCA と組み合わせたラマン散乱分光計による偽造鑑別の社会的実装が可能になると考えられる。SIMCA をリアルタイムで実行するアプリケーションを開発し、コンパクトで低価格な分析装置と組み合わせれば、いつでもどこでも偽造品を迅速に識別でき、LMICs での偽造品の蔓延を防ぐだけでなく、医療機関や税関での偽造品検出に貢献できると考えられる。

## 5. 結論

超小型ラマン散乱分光計を用いたラマン散乱分光分析と多変量解析の併用による偽造鑑別法を検討した結果、PLSDA では全ての偽造品を識別できなかったが、正規品の PCA モデルを用いた SIMCA により全ての偽造品が鑑別可能であった。よって超小型ラマン散乱分光計と SIMCA の併用が迅速で簡便な偽造品鑑別法として有用であると考え



られた。

Table

Table 5-1. 4 製品の正規品 PCA モデルにおける、全サンプルの SIMCA による分類

	シアリス 真正品 (n = 9)	シアリス 偽造品 (n = 23)	レビトラ 真正品 (n = 9)	レビトラ 偽造品 (n = 13)	バイアグ ラ真正品 (n = 4)	バイアグ ラ偽造品 (n = 18)	ジフルカ ン真正品 (n = 9)	ジフルカ ン偽造品 (n = 4)※
シアリス 正規品 モデル	9	0	0	0	0	0	0	0
レビトラ 正規品 モデル	0	0	9	0	0	0	0	0
バイアグ ラ正規品 モデル	0	2	0	0	4	0	0	0
ジフルカ ン正規品 モデル	0	0	0	0	0	0	9	0

※ ジフルカンの偽造品 2 製品により得られた 4 つのスペクトルデータ  
数値はサンプルの数を示す。

Table 5-2. 前処理 4 パターンでのモデルパラメーターによる正規品 PLS モデルの評価

	前処理	主因子数	R <sup>2</sup>	RMSE
シアリス	SNV	5	0.985	0.053
レビトラ			0.979	0.062
バイアグラ			0.961	0.086
ジフルカン			0.977	0.068
シアリス	SG	5	0.944	0.102
レビトラ			0.962	0.084
バイアグラ			0.959	0.088
ジフルカン			0.978	0.064
シアリス	SNV + SG	6	0.980	0.061
レビトラ			0.964	0.082
バイアグラ			0.963	0.084
ジフルカン			0.977	0.066
シアリス	SG + SNV	5	0.919	0.123
レビトラ			0.876	0.153
バイアグラ			0.930	0.115
ジフルカン			0.9997	0.008

Figure

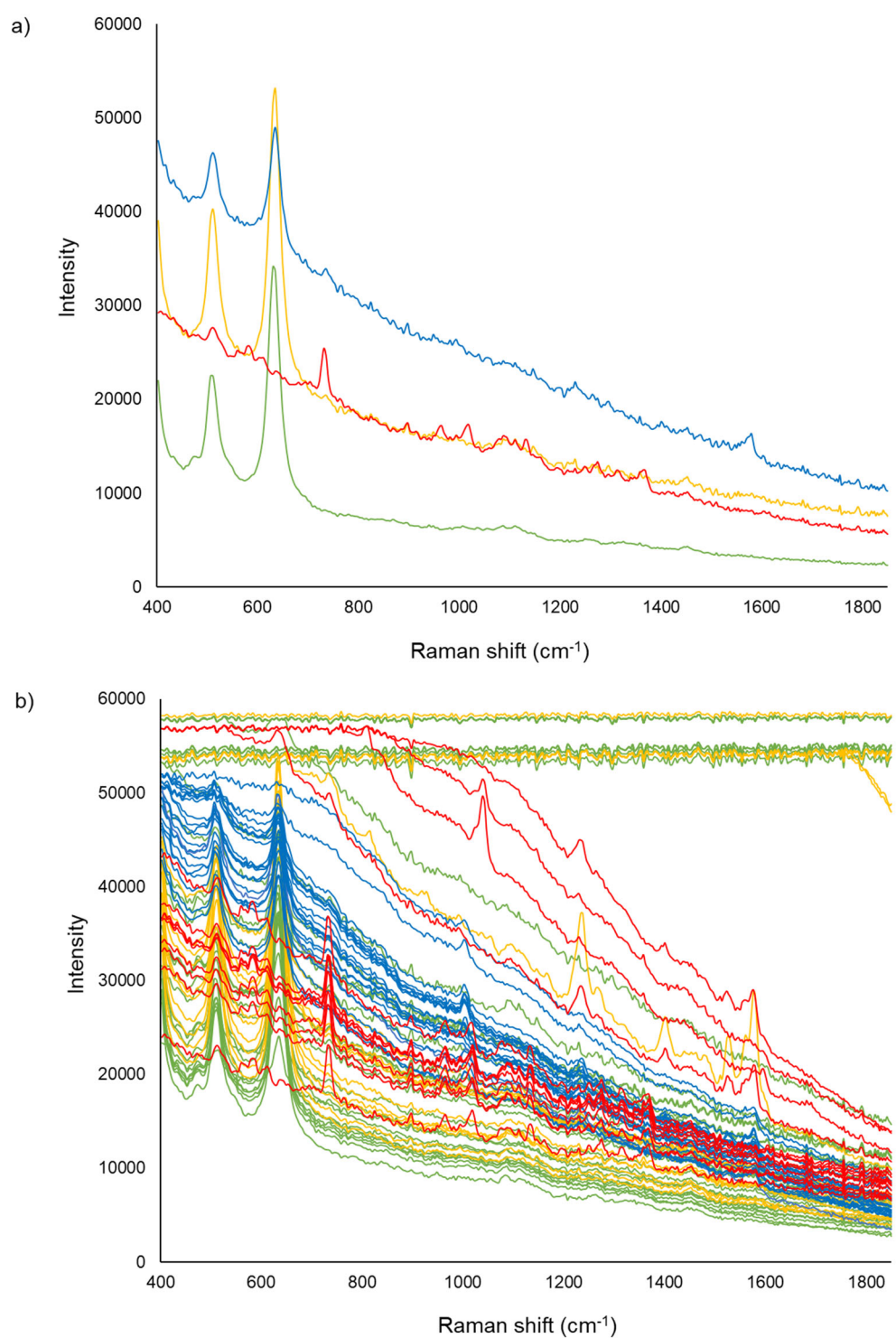


Figure 5-1. 正規品と全サンプルのラマンスペクトル

a) 正規品のラマンスペクトル (正規品 50 データの平均) , b) サンプルのラマンスペクトル (1 サンプルあたり 5 データの平均)

緑; シアリス, 黄色; レビトラ, 青; バイアグラ, 赤; ジフルカン

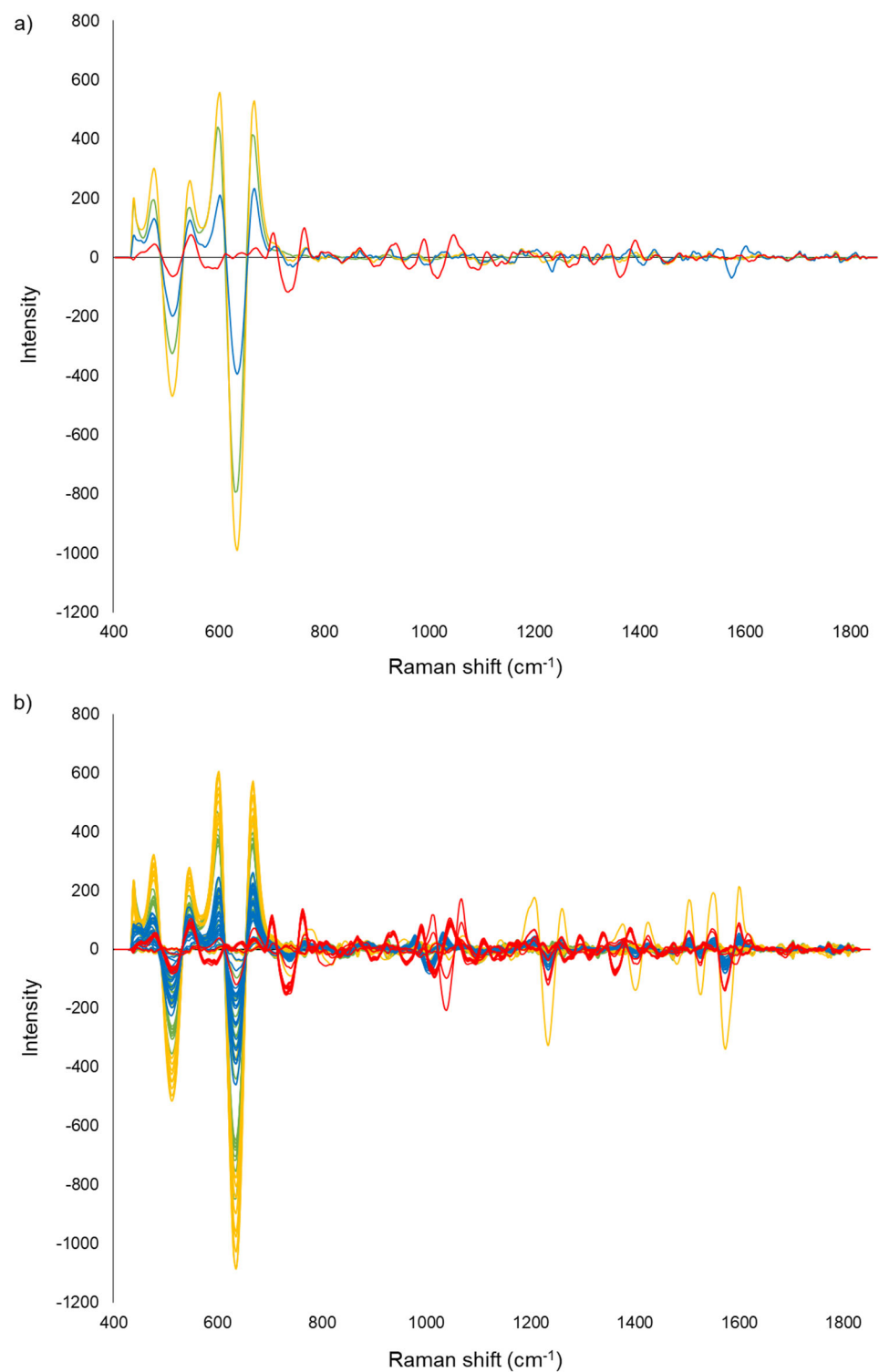


Figure 5-2. 正規品と全サンプルの二次微分処理後のラマンスペクトル

a) 正規品のラマンスペクトル（正規品 50 データの平均）, b) サンプルのラマンスペクトル（1 サンプルあたり 5 データの平均）

緑; シアリス, 黄色; レビトラ, 青; バイアグラ, 赤; ジフルカン

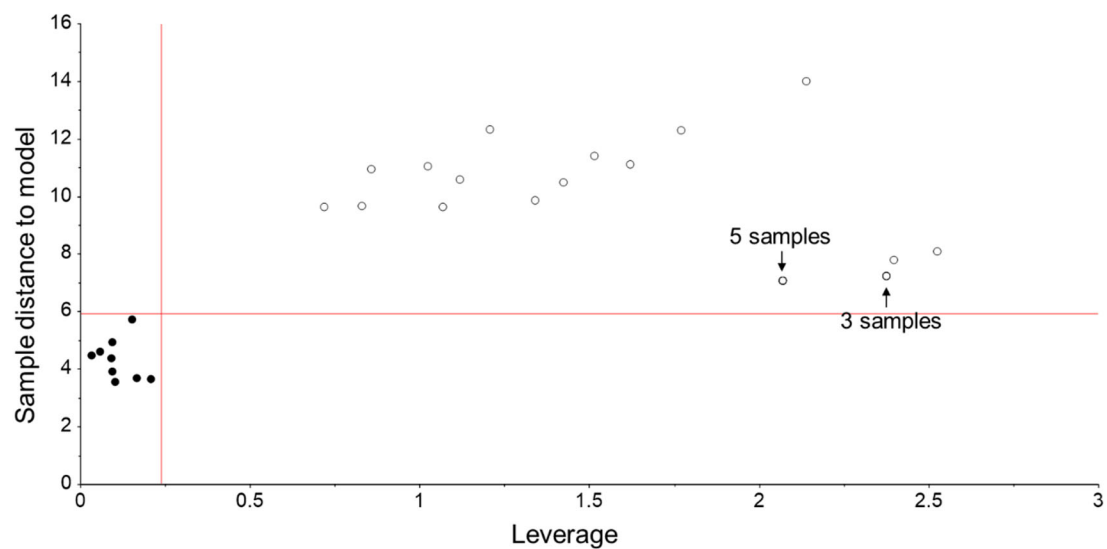


Figure 5-3. シアリスの SIMCA による Si vs Hi プロット  
 ●; シアリス真正品 (n = 9) , ○; シアリス偽造品 (n = 23)  
 赤線は正規品 PCA モデルの 95%信頼区間を示す。

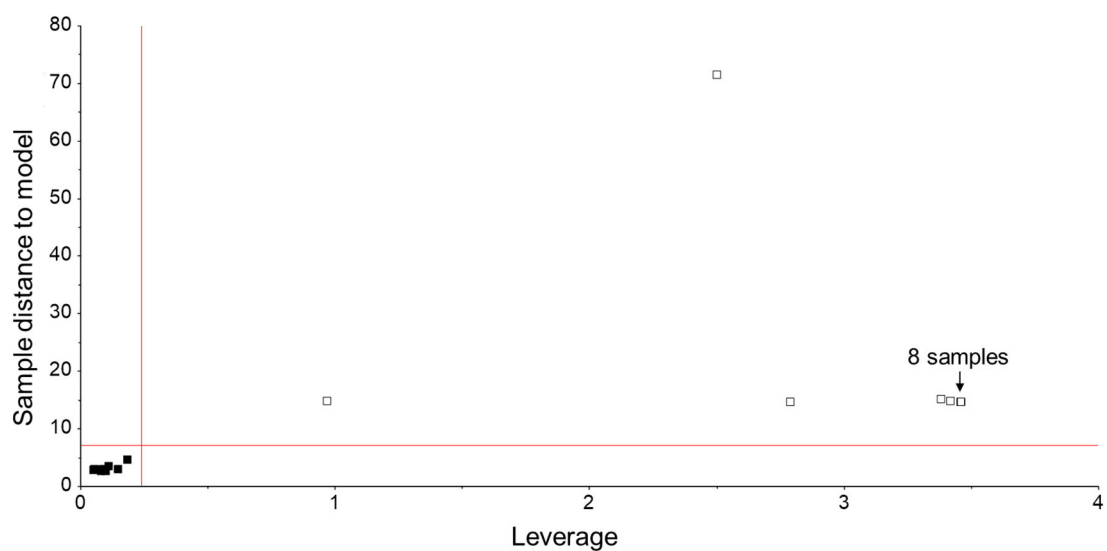


Figure 5-4. レビトラの SIMCA による Si vs Hi プロット  
 ■; レビトラ真正品 (n = 9) , □; レビトラ偽造品 (n = 13)  
 赤線は正規品 PCA モデルの 95%信頼区間を示す。

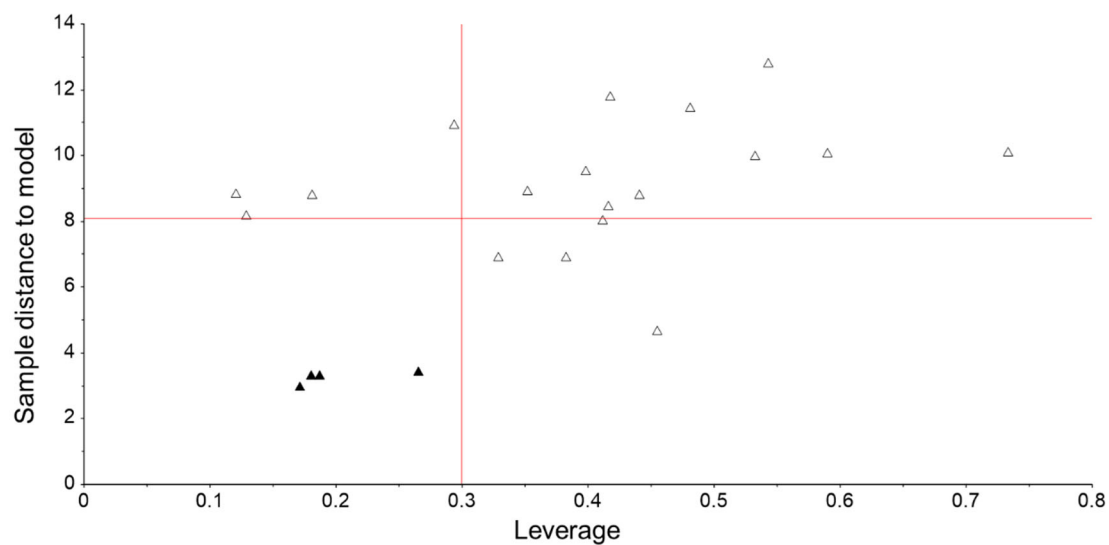


Figure 5-5. バイアグラの SIMCA による Si vs Hi プロット

▲; バイアグラ真正品 (n = 4) , △; バイアグラ偽造品 (n = 18)

赤線は正規品 PCA モデルの 95%信頼区間を示す。

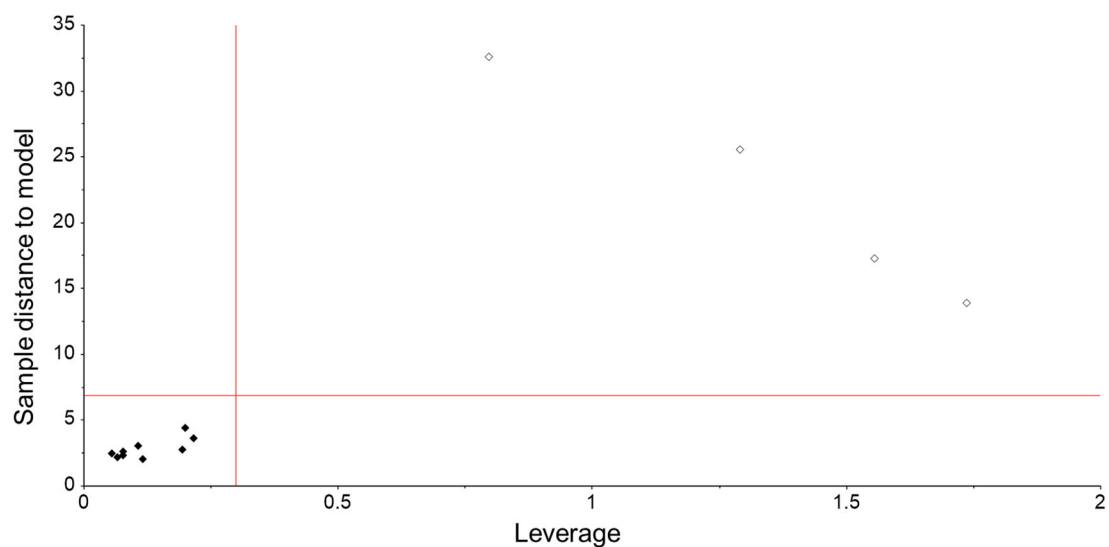


Figure 5-6. ジフルカンの SIMCA による Si vs Hi プロット

◆; ジフルカン真正品 (n = 9) , ◇; ジフルカン偽造品 (n = 4, ジフルカンの偽造品 2 製品により得られた 4 つのスペクトルデータ)

赤線は正規品 PCA モデルの 95%信頼区間を示す。

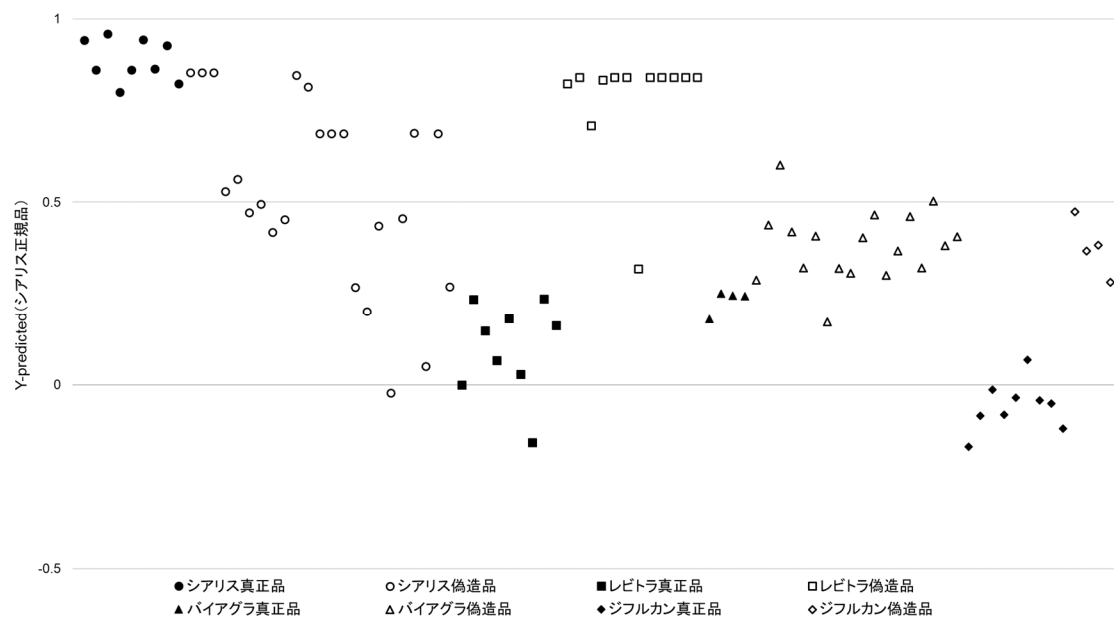


Figure 5-7. シアリスモデルにおける全サンプルの PLS-DA の Y 予測値プロット

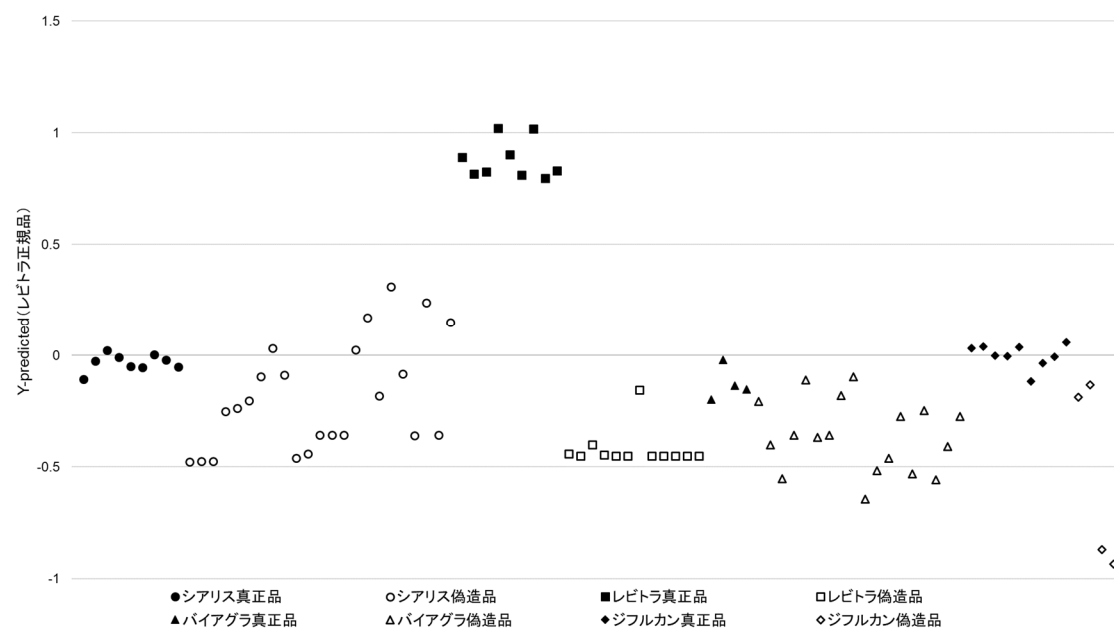


Figure 5-8. レビトラモデルにおける全サンプルの PLS-DA の Y 予測値プロット



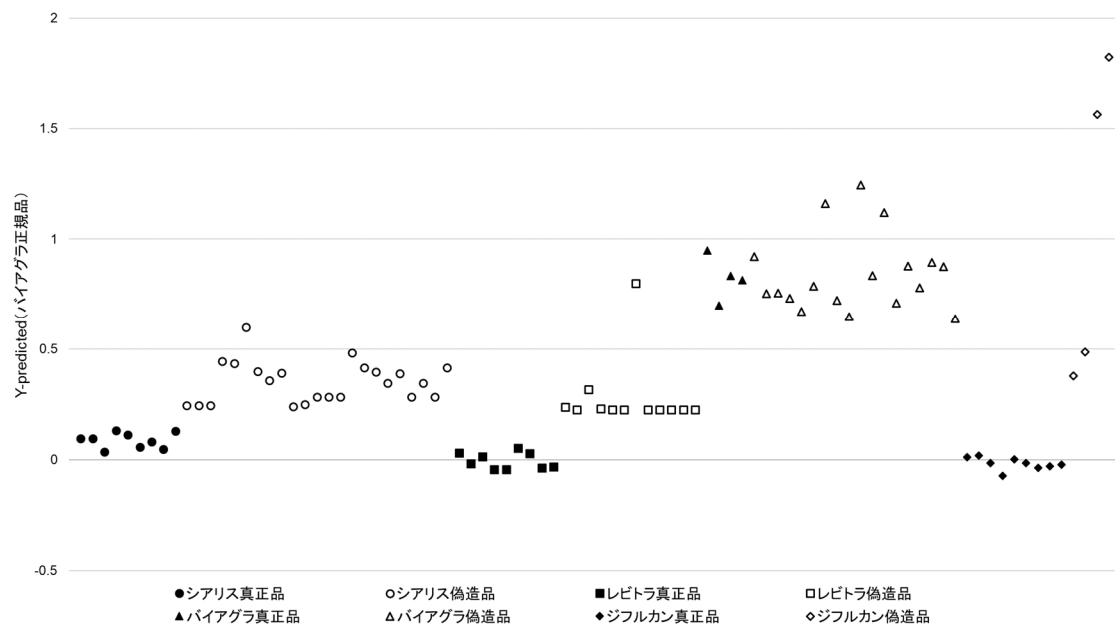


Figure 5-9. バイアグラモデルにおける全サンプルの PLS-DA の Y 予測値プロット

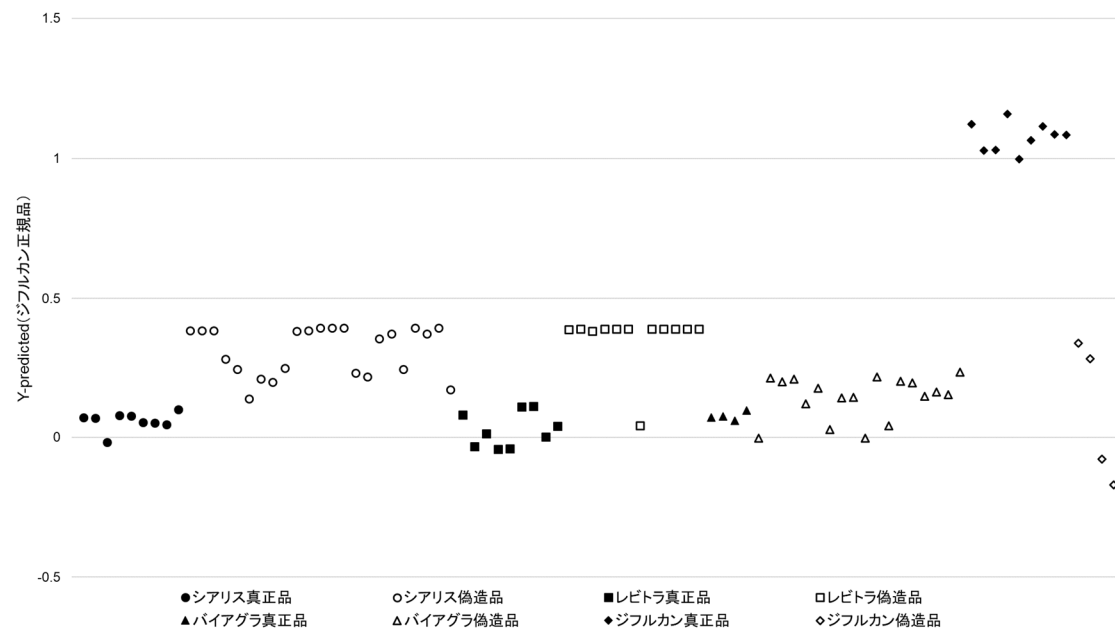


Figure 5-10. ジフルカンモデルにおける全サンプルの PLS-DA の Y 予測値プロット

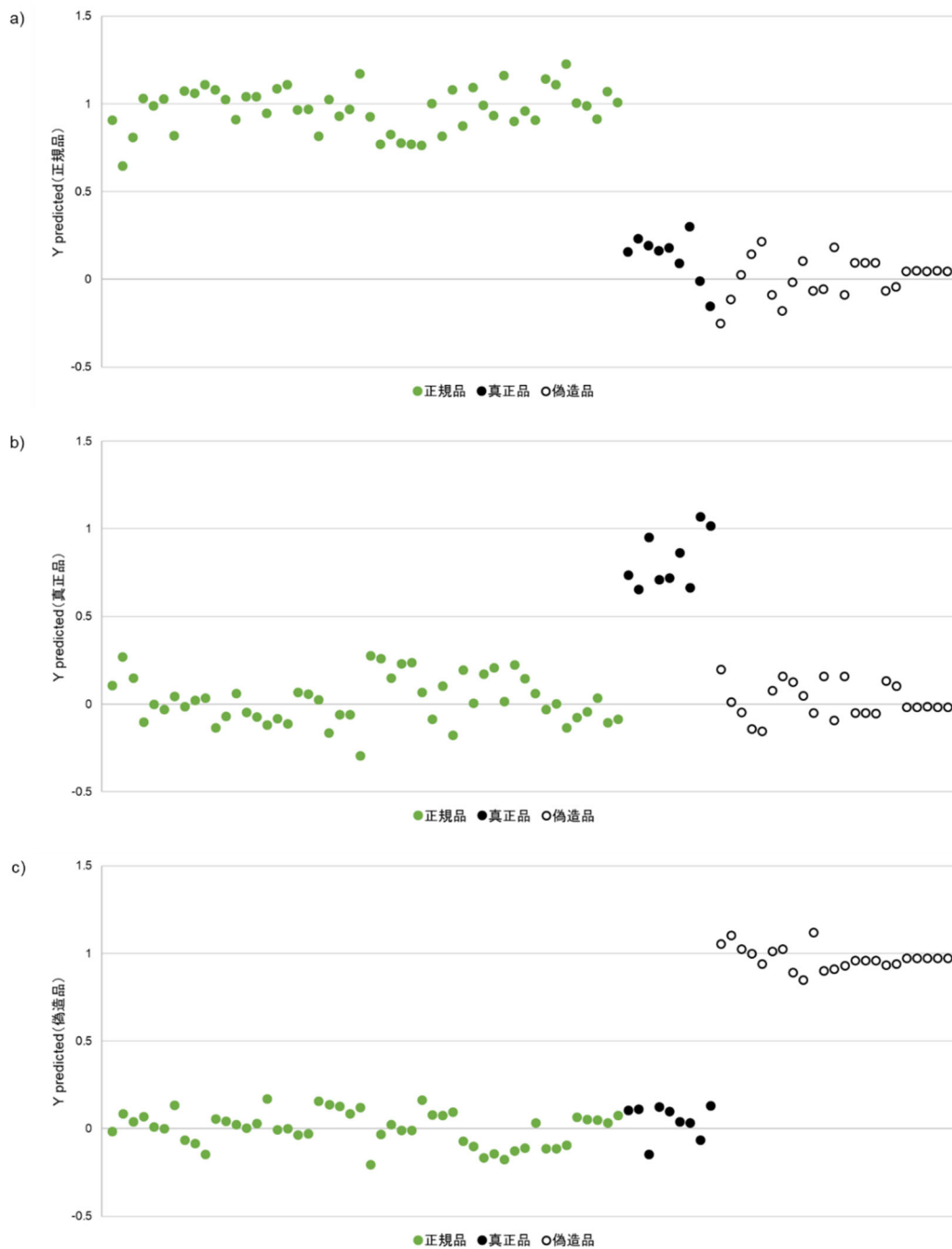


Figure 5-11. シアリスの PLS-DA の Y 予測値プロット  
a) 正規品モデル, b) 真正品モデル, c) 偽造品モデル

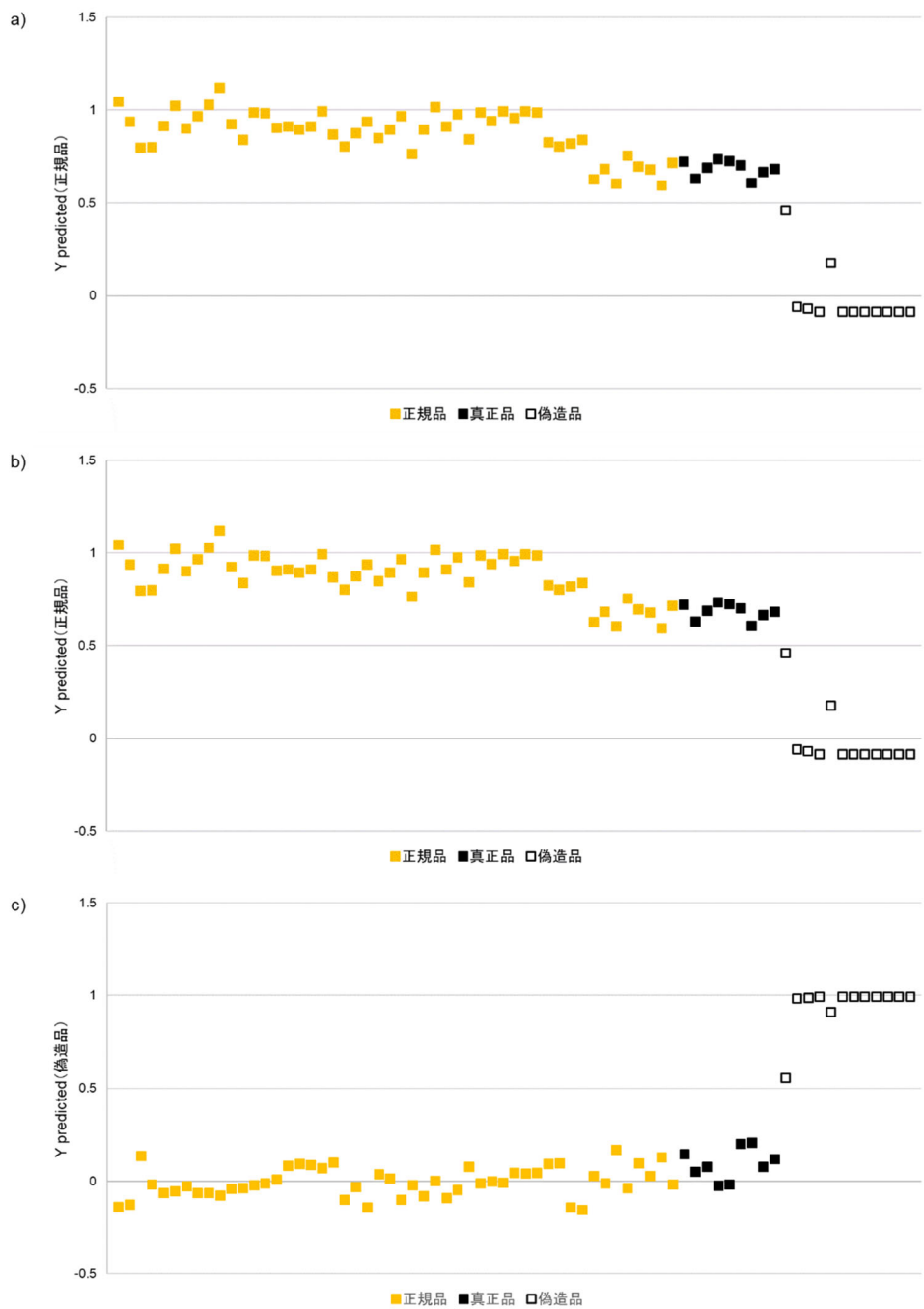


Figure 5-12. レビトラの PLS-DA の Y 予測値プロット  
a) 正規品モデル, b) 真正品モデル, c) 偽造品モデル

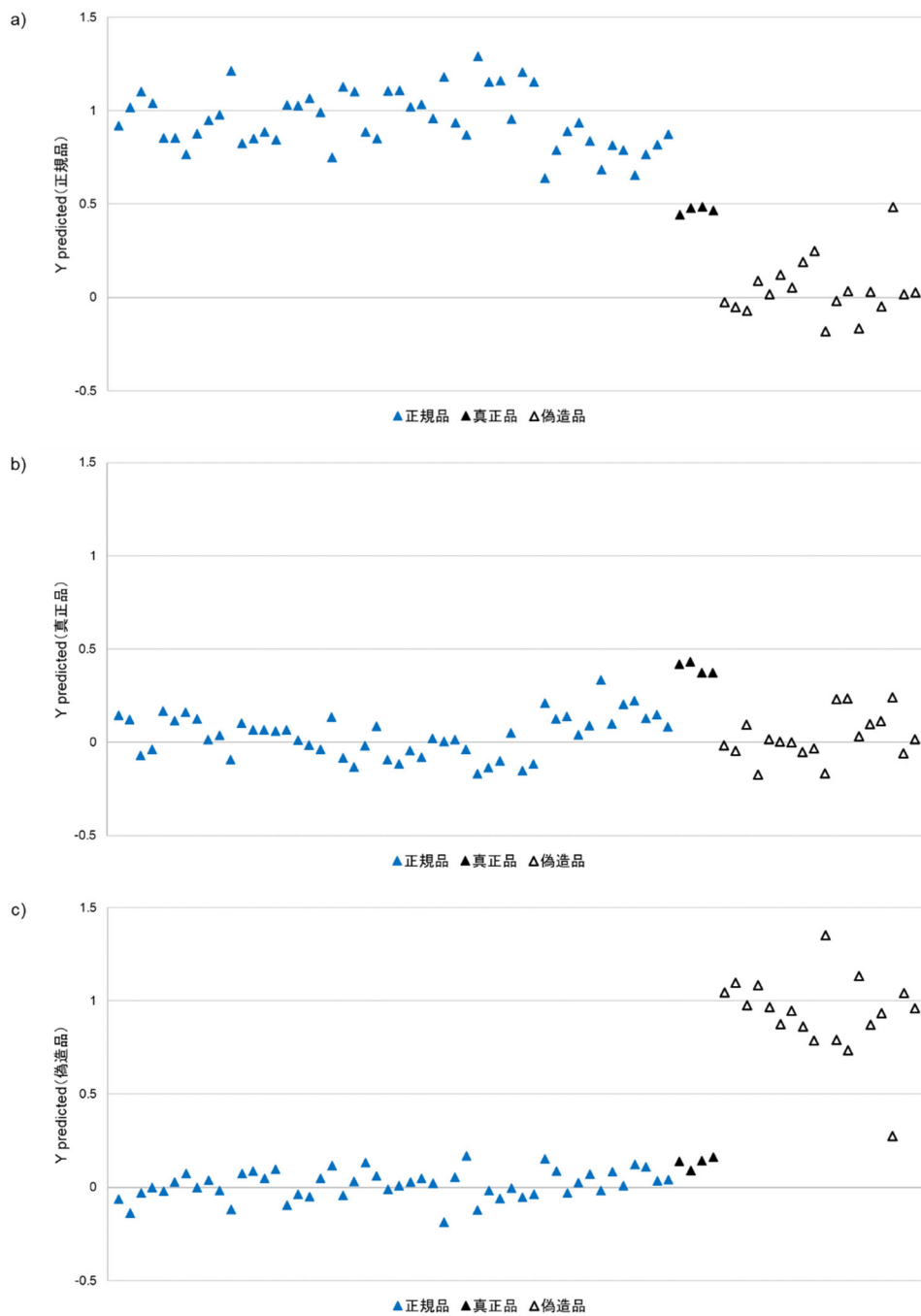


Figure 5-13. バイアグラの PLS-DA の Y 予測値プロット  
a) 正規品モデル, b) 真正品モデル, c) 偽造品モデル

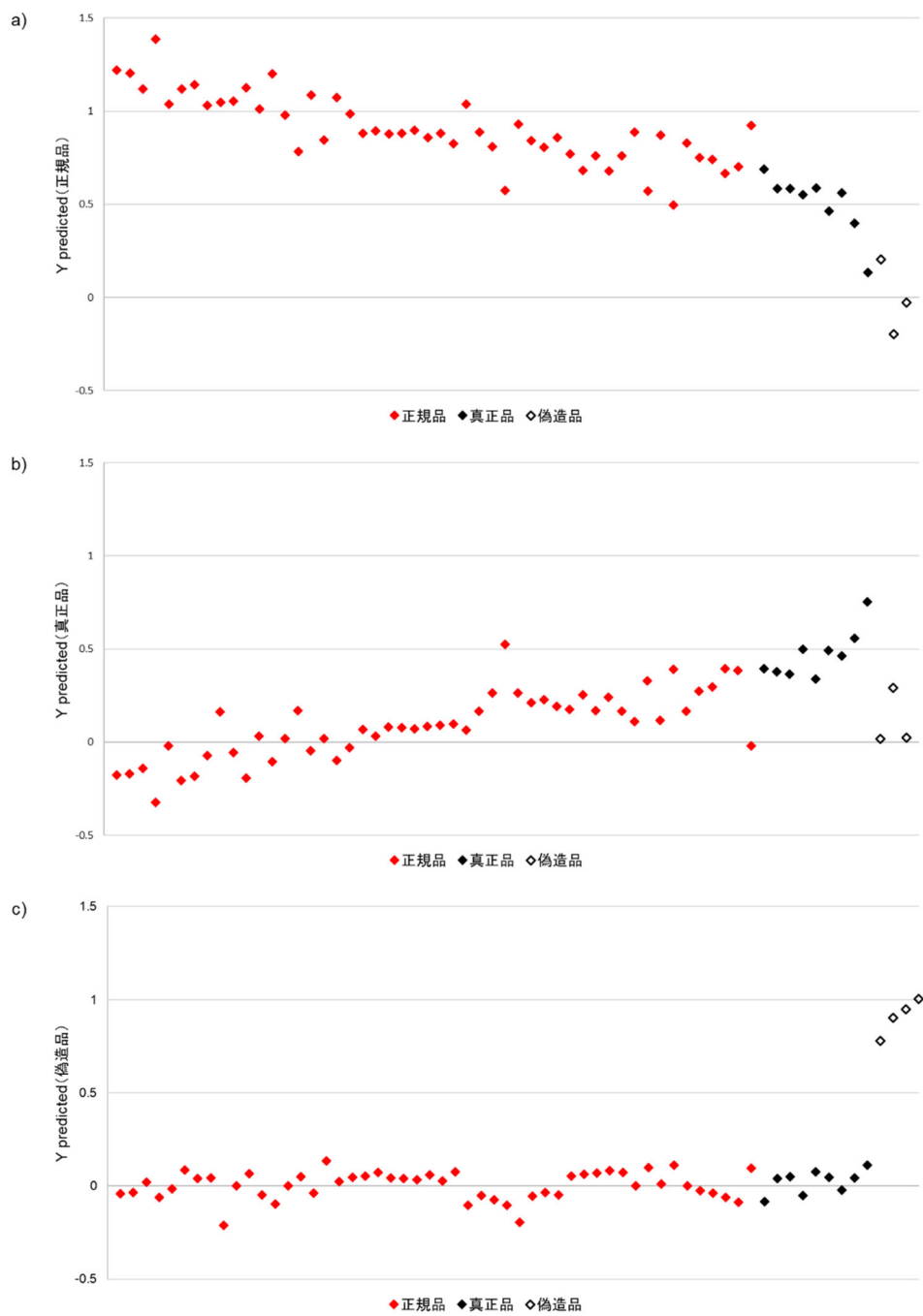


Figure 5-14. ジフルカンの PLS-DA の Y 予測値プロット  
a) 正規品モデル, b) 真正品モデル, c) 偽造品モデル

## 第6章 テラヘルツ分光法による偽造医薬品検出

### 概要

【背景】近年、テラヘルツ波に関する研究が発展し、分析装置の開発が進んでいる。テラヘルツ波は光と電波の中間の出力が低下する領域にあるため研究開発が遅れていたが、エネルギーが小さく被爆の危険がないためセキュリティ対策への応用が期待されている。本研究では、テラヘルツ分光法による偽造医薬品検出を試みた。

【方法】分析対象は、シアリス錠、バイアグラ錠、レビトラ錠であった。正規品と個人輸入で入手した製品（真正品と偽造品）を用いて、錠剤を水で崩壊させた懸濁液をテラヘルツ全反射減衰法により測定した。また、得られたスペクトルデータについて主成分分析を行った。

【結果・考察】屈折率、吸光係数、誘電率、誘電損失において、正規品と真正品および偽造品のテラヘルツスペクトルの差を目視および差スペクトルで観察した。シアリスでは、屈折率、吸収係数、誘電率、誘電損失の全てにおいて真正品と正規品に差が認められず、偽造品は正規品に比べて値が低く偽造品を鑑別可能であった。レビトラでは、吸光係数および誘電損失において偽造品と正規品に差が認められた。バイアグラでは、誘電率において正規品よりも低い値は偽造品である傾向があったが、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。スペクトル差が生じた一因として、主薬成分等の溶解度の影響が考えられた。スペクトルの主成分分析はスペクトルのみで識別できない偽造品の検出に役立つ可能性が示唆され、0.2～2.0 THz 領域が識別に適していると考えられた。

【結論】錠剤のテラヘルツ波分光分析では錠剤の懸濁条件が課題と考えられ全ての偽造品を識別することはできなかったが、水に難溶性の医薬品成分の偽造鑑別に有用である可能性が示唆された。

## 1. 背景

テラヘルツ分光法は、約 0.1～10 THz 領域の電磁波を使用する分光分析法である。テラヘルツ波は光と電波の両者の性質をもち、光の直線性と電磁波の高い物質透過性をもつ。テラヘルツ波は、光と電波の中間の出力が低下する領域（テラヘルツギャップ）にあるため研究開発は遅れており、未開拓の電磁波と呼ばれてきた。しかし近年、検出器や発信器の技術の進歩により安定したテラヘルツ波を得ることが可能となり、結晶多形の識別や不純物の検出への応用が期待されている。またテラヘルツ波は、エネルギーが小さく被爆の危険がないためセキュリティ対策への応用が期待されている（坂本, 2019; 鈴木ら, 2018）。

全反射減衰（Attenuated Total Reflection: ATR）法は全反射を利用した分光法である。テラヘルツ ATR 法では、テラヘルツ波は全反射プリズムで全反射するようになっており、反射とは反対側にエバネッセント光が生じる。測定面に置かれた試料とエバネッセント光が相互作用し、テラヘルツ波の減衰反射率を検出することで試料の光特性を得ることができる。テラヘルツ周波数帯域は水による吸収が非常に強くテラヘルツ波は水にほとんど吸収されてしまうため、水を含むサンプルの測定は困難であった。しかしテラヘルツ ATR 法では水と薬物の両方の吸収が反映され、水中に懸濁した結晶性薬物粒子を測定可能である。テラヘルツ分光法により、難溶性薬物であるニフェジピンの懸濁液を用いた結晶性の定量、結晶多形の確認の他、透過性を利用した封筒内の薬物の識別が可能であることが示されている（Takebe et al., 2013; 坂本, 2019; 建部, 2013; 西澤ら, 2007）。

本研究では、錠剤の懸濁液を用いてテラヘルツ ATR 法によるテラヘルツ波分光分析を行い、錠剤の偽造鑑別におけるテラヘルツ波分光分析の有用性を評価した。

## 2. 方法

## 2-1. 分析対象

分析対象は、シアリス錠 20 mg、レビトラ錠 20 mg、バイアグラ錠 100 mg の ED 治療薬 3 種類であった。以前の研究で入手した製品のうち、含量および溶出性の確認において崩壊性や溶出性が著しく低かった偽造品は分析の対象外とした (Sanada et al., 2020a; Zhu et al., 2020; 木村ら, 2011)。比較対象として、日本市販品シアリス錠 20 mg、日本市販品レビトラ錠 20 mg、ファイザー社より提供されたバイアグラ錠 100 mg を用いた (以下、正規品とする)。バイアグラ錠について、100 mg 規格製品は日本未発売のためファイザー社より入手した。よって分析対象は、シアリス錠 (n=17) について、正規品 (n=1)、真正品 (n=7)、偽造品 (n=9)、レビトラ錠 (n=13) について正規品 (n=1)、真正品 (n=10)、偽造品 (n=2)、バイアグラ錠 (n=23) について、正規品 (n=1)、真正品 (n=4)、偽造品 (n=18) であった。各サンプル 1 錠ずつ測定に用いた。

日本市販品シアリス錠 20 mg、日本市販品レビトラ錠 20 mg、また国内承認規格製品であるバイアグラ錠 50 mg について、正規品を 3 錠ずつ測定し、正規品での測定誤差範囲を確認した。バイアグラ錠 100 mg は測定に使用可能な錠数が限られていたため、正規品間の誤差は日本市販品のバイアグラ錠 50 mg を用いて確認した。

## 2-2. テラヘルツ波分光分析

テラヘルツ波分光分析装置 (C12068; Hamamatsu Photonics K.K., Shizuoka, Japan) を用いて測定を行った。ATR 法により屈折率、吸収係数、誘電率、誘電損失を測定した。滴下液量は 300  $\mu$ L、積算定数は 10 とした。

## 2-3. 試料の調製

本研究で用いたテラヘルツ波分光分析装置は ATR 専用装置であるため、サンプルは錠剤のままで測定できず、粉末または液体で測る必要があった。錠剤の粉碎により結晶



多形が変化することを防ぐため、粉末での測定ではなく錠剤を水に崩壊させた懸濁液の状態で行った。また、結晶多形保持の観点から、溶液を調製する際には超音波処理は行わず転倒攪拌にて崩壊させた。以下の手順で試料を調製した。

- 1) 100 mL メスフラスコに、錠剤 1 錠および蒸留水を適量入れ、5 分毎に転倒攪拌する。
- 2) 30 分後に蒸留水を加え 100 mL にメスアップし、再度 5 分毎に転倒攪拌する。
- 3) さらに 10 分後に懸濁液を 300  $\mu$ L 測りとり、ATR 側面上にのせ、測定を行う。

## 2-4. 解析

屈折率、吸光係数、誘電率、誘電損失を測定した。正規品とサンプルのテラヘルツスペクトルの差を、目視およびサンプルの測定値から正規品の測定値を引いた差スペクトルで観察した。

テラヘルツ波分光分析では水の影響を受けるためピーク変化の程度は小さく特徴的なスペクトルピークを得ることは困難である。よって、多変量解析ソフト The Unscrambler X ver.10.5 (CAMO Software AS, Oslo, Norway) を用いて、得られたスペクトルについて主成分分析を行い、サンプルを分類した。適切な分析範囲を調べるために 0.2 ~ 2.0 THz および 0.2 ~ 3.0 THz の範囲で主成分分析を行った。またローディングプロットより、識別に影響する周波数を確認した。ローディングプロットでは値の絶対値が大きい波数の寄与が大きいと考えられる。

## 3. 結果

### 3-1. シアリス

正規品を 3 錠測定し、屈折率、吸光係数、誘電率、誘電損失のテラヘルツスペクトルの誤差範囲を確認した (Figure 6-1)。吸光係数では 2.0 THz 以上、誘電率、誘電損失では 2.5 THz 以上でばらつきが見られた。

全サンプルについて測定した結果、屈折率、吸光係数、誘電率、誘電損失の全てにおいて、真正品と正規品のテラヘルツスペクトルには差が認められなかった。偽造品と正規品を比較したところ、吸光係数と誘電損失で差が認められ、屈折率と誘電率では 0.2～1.0 THz 付近でのみ差が認められた (Figure 6-2)。屈折率、吸光係数、誘電率、誘電損失の差スペクトルにおいて、真正品では 0～2.0 THz 付近では差が認められなかった。偽造品は正規品と比べて屈折率、吸収係数、誘電率、誘電損失の全てにおいて値が低く、差スペクトルにより偽造品を識別可能であった (Figure 6-3)。

0～3.0 THz および 0～2.0 THz の周波数域におけるスペクトルの主成分分析の結果、屈折率、吸光係数、誘電率、誘電損失の全てにおいて、PCA スコアプロットにより偽造品を識別可能であった (Figure 6-4, 6-5, 6-6, 6-7)。0～3.0 THz の範囲における主成分分析のローディングプロットより、屈折率の PC-1 は 0.2～1.0 THz、PC-2 は 2.8～3.0 THz、吸光係数の PC-2 では 2.9～3.0 THz、誘電率の PC-1 は 0.2～2.0 THz、PC-2 は 2.8～3.0 THz 付近の寄与が大きく、誘電損失では寄与の大きい特徴的な周波数はみられなかった。0～2.0 THz の範囲における主成分分析のローディングプロットより、寄与の大きい特徴的な周波数はみられず、様々な周波数の影響を受けていた。

### 3-2. レビトラ

正規品を 3 錠測定し、屈折率、吸光係数、誘電率、誘電損失のテラヘルツスペクトルの誤差範囲を確認した (Figure 6-8)。吸光係数と誘電率では 2.5 THz 以上でばらつきが見られた。

全サンプルについて測定した結果、屈折率、吸光係数、誘電率、誘電損失の全てにおいて、真正品も偽造品も、目視での正規品との差は認められなかった (Figure 6-9)。差スペクトルにおいて、屈折率および誘電率は、0～2.0 THz 付近では偽造品も真正品も正規品との大きな差が認められなかった。吸光係数および誘電損失では、偽造品は 1.0～

2.0 THz 付近で真正品や正規品よりも低い値であった (Figure 6-10)。

0～3.0 THz の範囲でのスペクトルの主成分分析では、偽造品のプロットは真正品のプロットのグループ内にあり識別が困難であったが、0～2.0 THz の範囲での主成分分析では偽造品間のプロットの距離が近く真正品のプロットのグループ内にはなかったことから、偽造品を識別可能であった。しかし真正品のばらつきが大きく、偽造品と正規品の距離と同程度、またはそれ以上正規品とプロットが離れている真正品も存在した (Figure 6-11, 6-12, 6-13, 6-14)。0.2～2.0 THz の範囲における主成分分析のローディングプロットより、PC-1 は屈折率、誘電率では 0.2～1.0 THz 付近の周波数の寄与が大きく、吸光係数や誘電損失では特に寄与の大きい周波数は認められなかった。

### 3-3. バイアグラ

正規品のバイアグラ錠 50 mg を 3 錠測定し、屈折率、吸光係数、誘電率、誘電損失のテラヘルツスペクトルの誤差範囲を確認した (Figure 6-15)。屈折率および吸光係数では 2.5 THz 以上、誘電率では 2.0 THz 以上でばらつきが見られた。

全サンプルについて測定した結果、屈折率、吸光係数、誘電率、誘電損失の全てにおいて、真正品も偽造品も、目視での正規品との差は認められなかった (Figure 6-16)。差スペクトルにおいて、真正品と偽造品に大きな差は見られなかった。屈折率と誘電率では、1.0～3.0 THz 付近で正規品よりも低い値は偽造品である傾向があったが、偽造品と同様のスペクトルを示す真正品も存在し、偽造品の識別は困難であった (Figure 6-17)。

0～3.0 THz および 0～2.0 THz の周波数域におけるスペクトルの主成分分析の結果、吸光係数、誘電率、誘電損失では、偽造品を識別できなかった (Figure 6-19, 6-20, 6-21)。屈折率において、0～3.0 THz の範囲での主成分分析では PCA スコアプロットで偽造品を識別できなかったが、0～2.0 THz の範囲での主成分分析では PCA スコアプロットの PC-2 により偽造品を識別可能と考えられた。しかし、偽造品のプロットのグループに

近い真正品も 1 サンプル存在した。0～2.0 THz の範囲での屈折率のローディングプロットより、PC-1 は 0.2～0.8 THz、PC-2 は 1.0～2.0 THz 付近の寄与が大きかった (Figure 6-18)。

#### 4. 考察

シアリスでは、正規品と真正品および偽造品のテラヘルツスペクトルを、目視および差スペクトルで確認することで偽造品の識別が可能だった (Figure 6-2, 6-3)。真正品と正規品は、屈折率、吸収係数、誘電率、誘電損失の全てにおいて差が認められなかったが、偽造品は正規品に比べて屈折率、吸収係数、誘電率、誘電損失の全てにおいて値が低かった。シアリスの API であるタダラフィルは水にほとんど溶けないため (水への溶解度 < 0.001 mg/mL)、シアリスを水で崩壊させることで懸濁液が調製可能であったと考えられた (シアリス錠インタビューフォーム, 第 9 版)。またシアリスの偽造品はタダラフィルではなくシルデナフィルクエン酸塩 (パイアグラの API) を含有していたため、タダラフィルの懸濁液である正規品や真正品との違いが検出可能であったと考えられた。主成分分析では 0.2～3.0 THz および 0.2～2.0 THz の範囲で PCA スコアプロットにより偽造品を識別可能であったが、2.0 THz 以上の周波数では正規品間でのばらつきが生じることや、ローディングプロットで 0.2～2.0 THz の寄与が大きいことから、分類には 0.2～2.0 THz が適していると考えられた (Figure 6-1, 6-4, 6-5, 6-6, 6-7)。

レビトラでは、テラヘルツスペクトルのみで偽造品を検出することはできなかった (Figure 6-9)。差スペクトルでは、誘電率と屈折率において偽造品と正規品に差が認められなかったが、吸光係数と誘電損失では偽造品は限られた周波数範囲でのみ正規品より値が低かった (Figure 6-10)。レビトラの API であるバルデナフィル塩酸塩水和物の水への溶解度は 35 mg/mL であり、本条件では正規品と真正品は崩壊後 API が完全に水に溶解していた可能性がある (レビトラ錠インタビューフォーム, 改訂第 17 版)。レビ

トラの偽造品はバルデナフィル塩酸塩ではなくシルデナフィルクエン酸塩（バイアグラの API）を含有しているため、限られた周波数範囲では偽造品を識別可能であった可能性がある。主成分分析では、0.2～3.0 THz の範囲では真正品と偽造品を識別することは困難であった。0.2～2.0 THz の範囲では、偽造品と同程度またはそれ以上正規品とプロットが離れている真正品は存在するものの、偽造品は真正品のプロットのグループ内には存在しておらず、分類には 0.2～2.0 THz が適していると考えられた (Figure 6-11, 6-12, 6-13, 6-14)。

バイアグラでは、テラヘルツスペクトルのみで偽造品を検出することはできなかった (Figure 6-16)。差スペクトルでは、屈折率、吸光係数、誘電損失において偽造品と真正品および正規品に差が認められなかった。誘電率では、偽造品は限られた周波数範囲でのみ正規品より値が低かったが、同様に値が低い真正品も存在していた (Figure 6-17)。バイアグラの偽造品は全てシルデナフィルクエン酸塩を含有しており、含量不足の偽造品においても API 含有率が 50%程度あるため測定値が類似したと考えられた。バイアグラの API であるシルデナフィルクエン酸塩は水に溶けにくい（水への溶解度: 1.0 mg/mL～10 mg/mL）、本条件では錠剤の崩壊後 API が完全に水に溶解していた可能性がある（バイアグラ錠および OD フィルムインタビューフォーム, 第 16 版）。主成分分析では、0～2.0 THz の範囲において屈折率では偽造品は真正品のプロットのグループ内には存在しなかったが、吸光係数、誘電率、誘電損失では偽造品を識別できず、主成分分析を併用しても偽造バイアグラの識別は困難であることが示唆された (Figure 6-18, 6-19, 6-20, 6-21)。

テラヘルツ ATR 法では、錠剤を懸濁液とすることでテラヘルツスペクトルの測定が可能であった。ただし、水に懸濁させたシアリス、レビトラ、バイアグラのテラヘルツスペクトルは屈折率、吸光係数、誘電率、誘電損失の全てにおいて特徴的なピークを示さず、サンプルの測定値から正規品の測定値を引いた差スペクトルの観察が有用である

と考えられた。さらに適切な周波数域でスペクトルに対して主成分分析を行うことで、偽造品を識別できる可能性が示唆された。全ての偽造品を検出することはできなかったが、テラヘルツ ATR 法では錠剤を水に崩壊させることでテラヘルツスペクトルを迅速かつ簡易的に得られたことから、タダラフィルのように水に難溶性成分の偽造品鑑別に応用できる可能性が示唆された。ATR 法では測定面を均一に覆う必要があり、錠剤の懸濁液の測定においては懸濁条件が課題であると考えられた。

## 5. 結論

テラヘルツ ATR 法は、錠剤を水に崩壊させることで錠剤にも適応可能であった。全ての偽造品の識別はできなかったが、水に難溶性の一部の医薬品成分の識別に有用である可能性が示唆された。

Figure

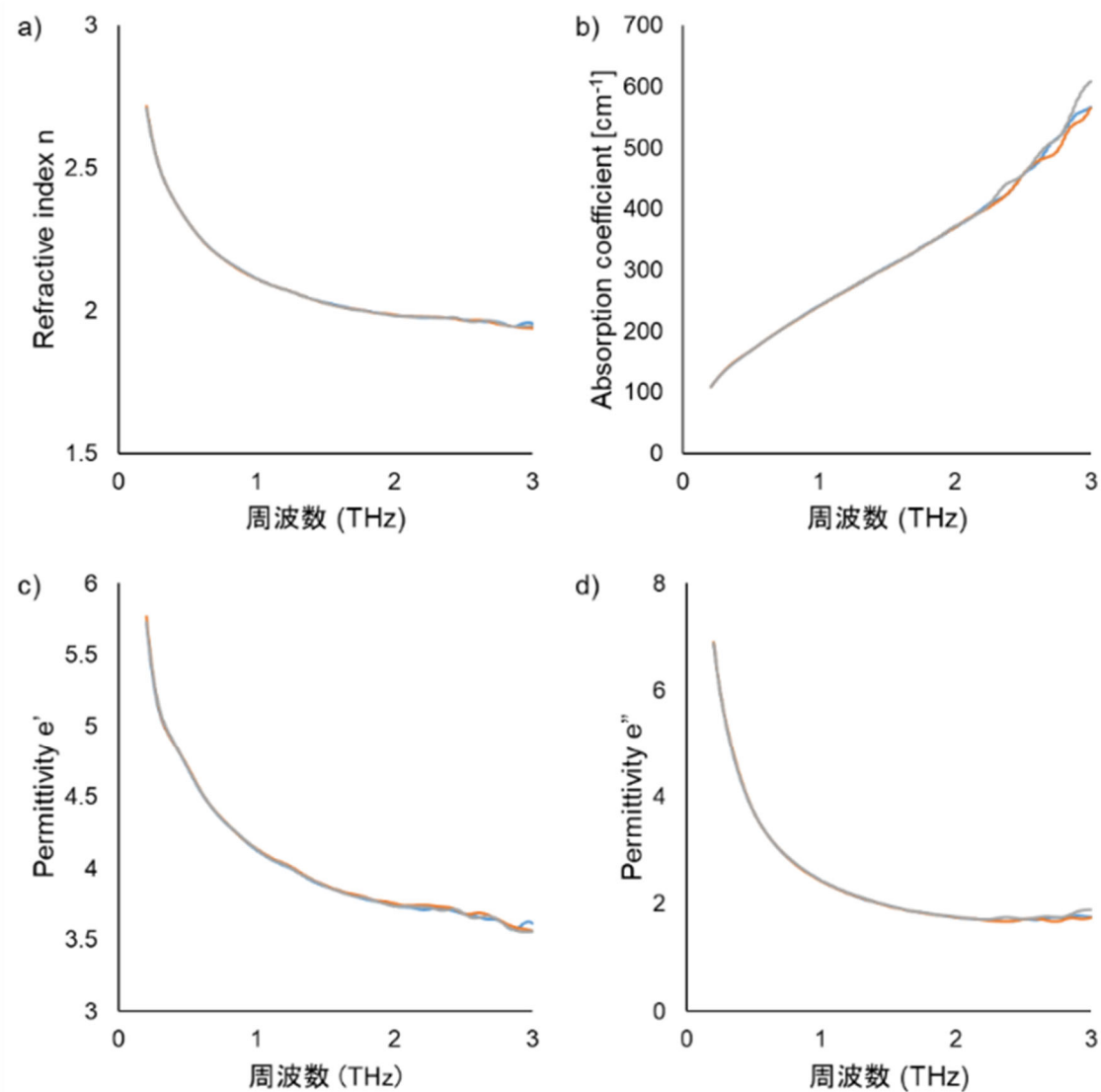


Figure 6-1. 日本市販品シアリス錠 20 mg のテラヘルツスペクトル ( $n = 3$ )

a) 屈折率, b) 吸光係数, c) 誘電率, d) 誘電損失

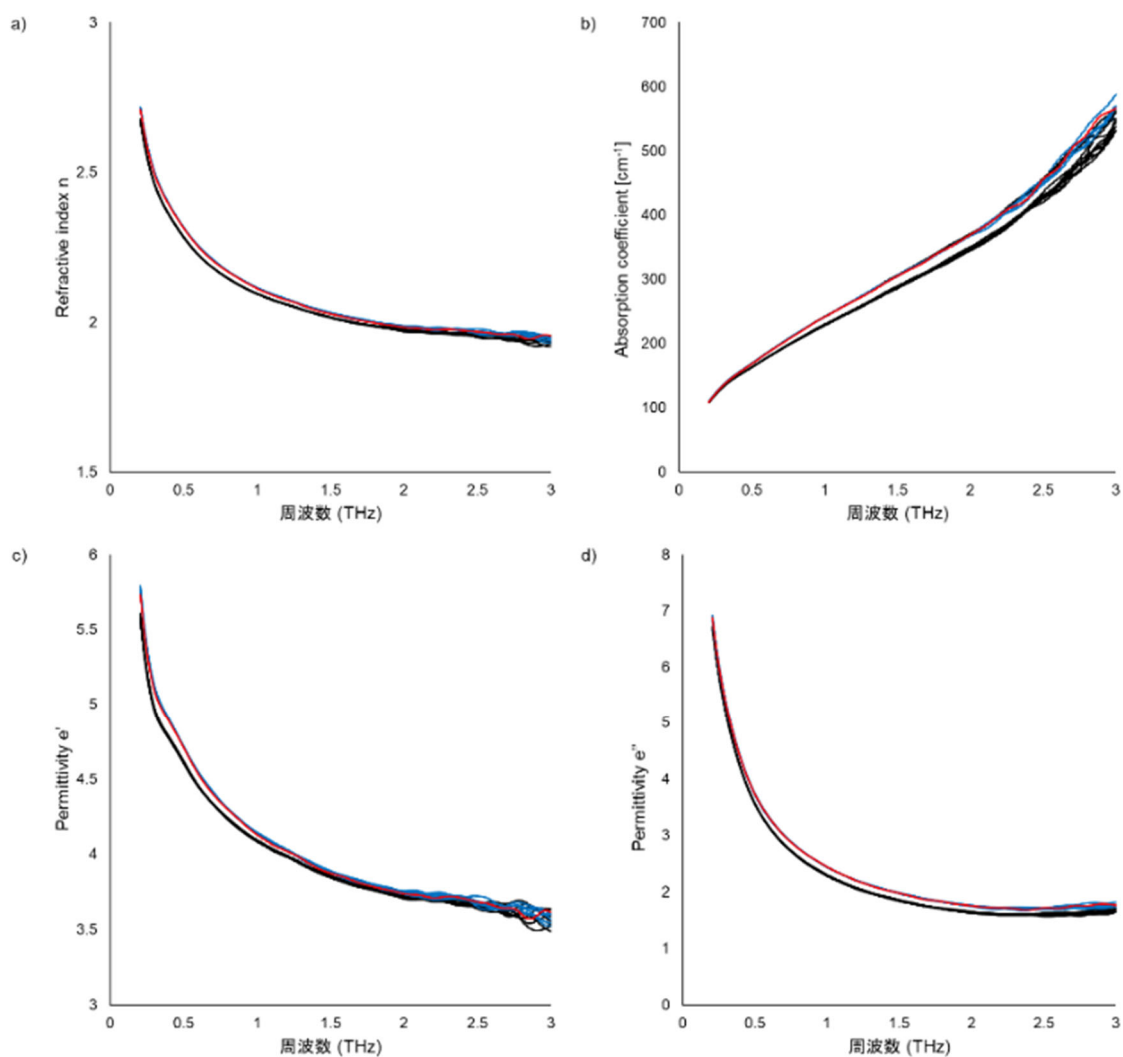


Figure 6-2. シアリスの正規品と全サンプルのテラヘルツスペクトル ( $n = 17$ )

a) 屈折率, b) 吸光係数, c) 誘電率, d) 誘電損失

赤; 正規品 ( $n = 1$ ), 青; 真正品 ( $n = 7$ ), 黒; 偽造品 ( $n = 9$ )



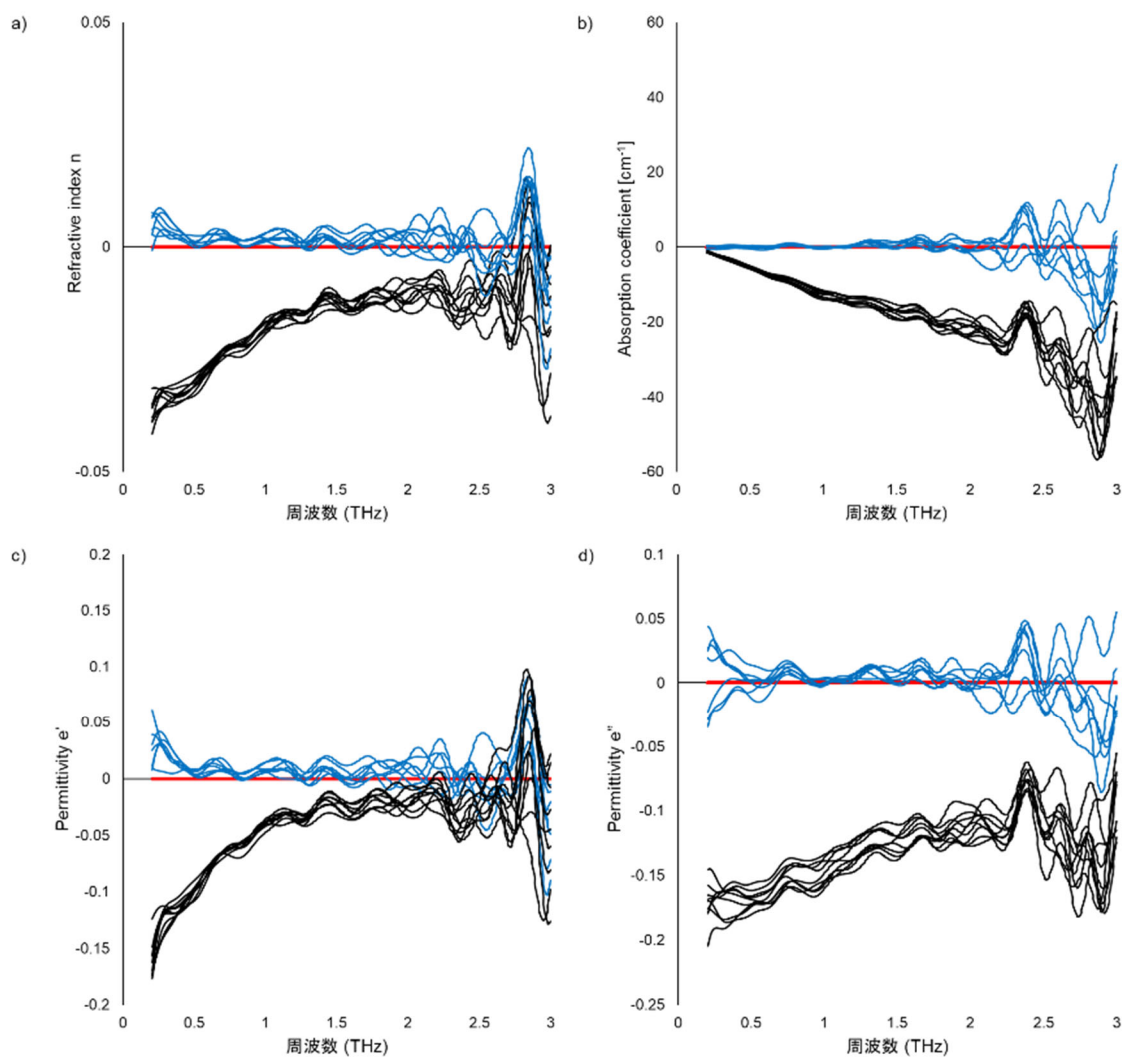


Figure 6-3. シアリスの差スペクトル ( $n=17$ )

サンプルの測定値から正規品の測定値を差し引いた差のスペクトル

a) 屈折率, b) 吸光係数, c) 誘電率, d) 誘電損失

赤; 正規品 ( $n=1$ ), 青; 真正品 ( $n=7$ ), 黒; 偽造品 ( $n=9$ )

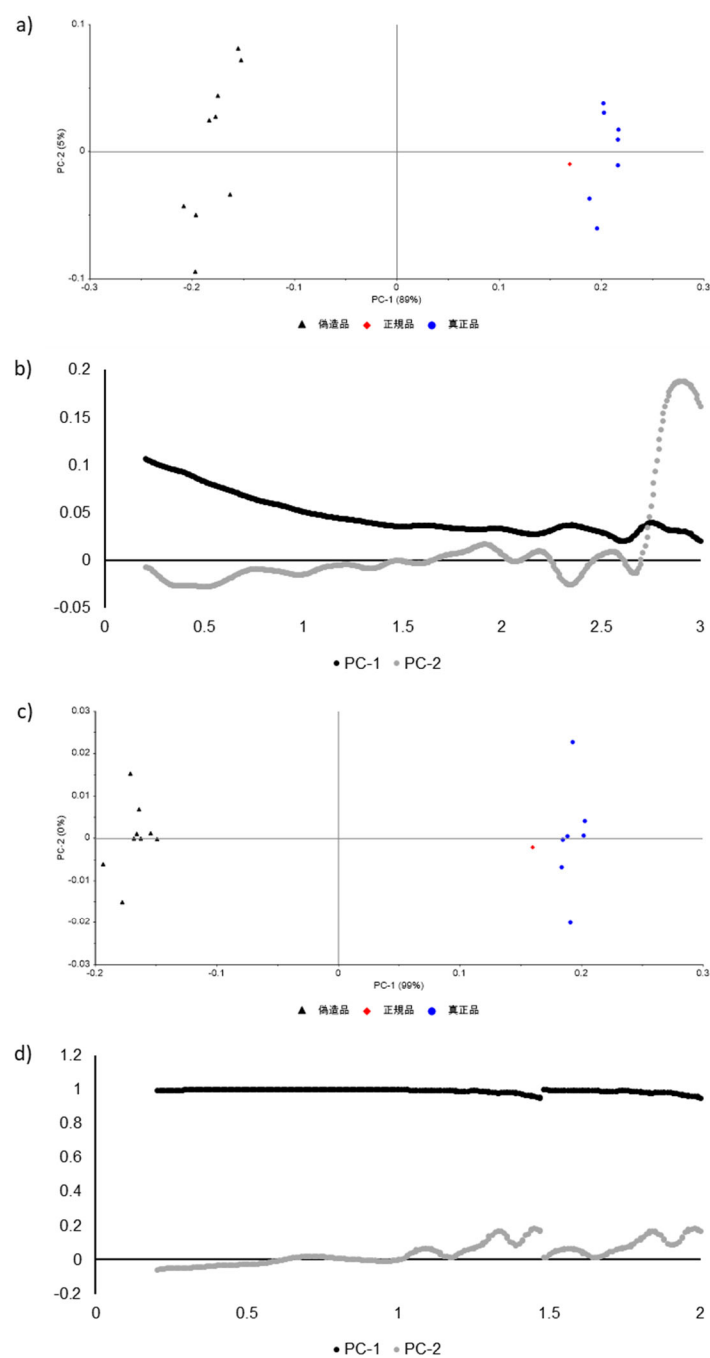


Figure 6-4. シアリスの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果（屈折率）

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n = 1) , 青の丸形; 真正品 (n = 7) , 黒の三角形; 偽造品 (n = 9)

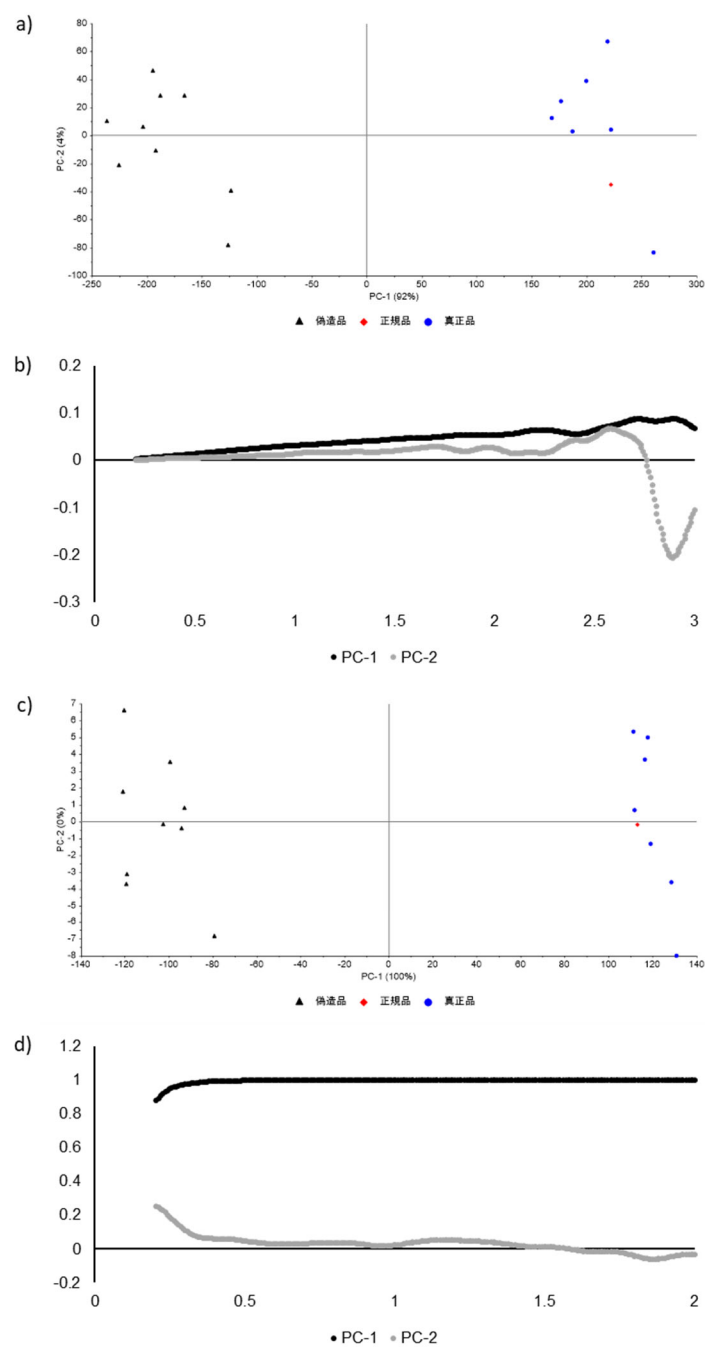


Figure 6-5. シアリスの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果（吸収係数）

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n = 1) , 青の丸形; 真正品 (n = 7) , 黒の三角形; 偽造品 (n = 9)

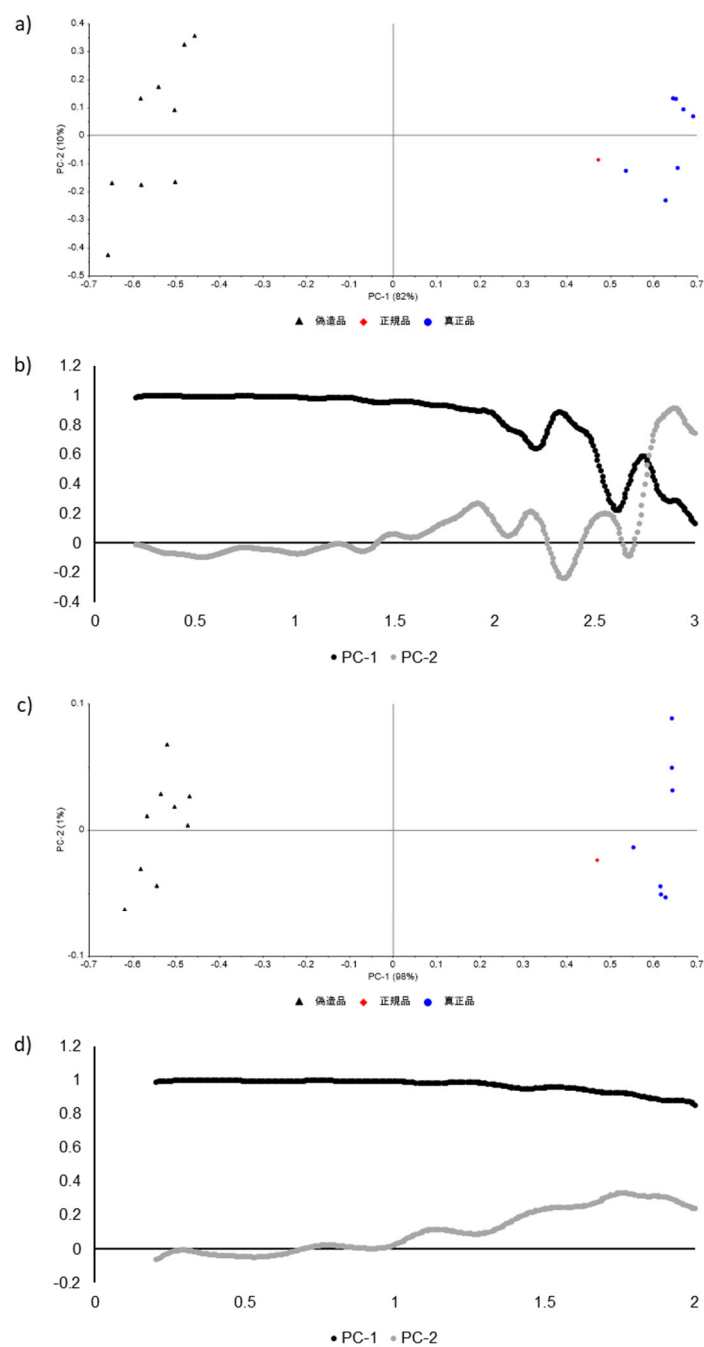


Figure 6-6. シアリスの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果（誘電率）

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n = 1) , 青の丸形; 真正品 (n = 7) , 黒の三角形; 偽造品 (n = 9)

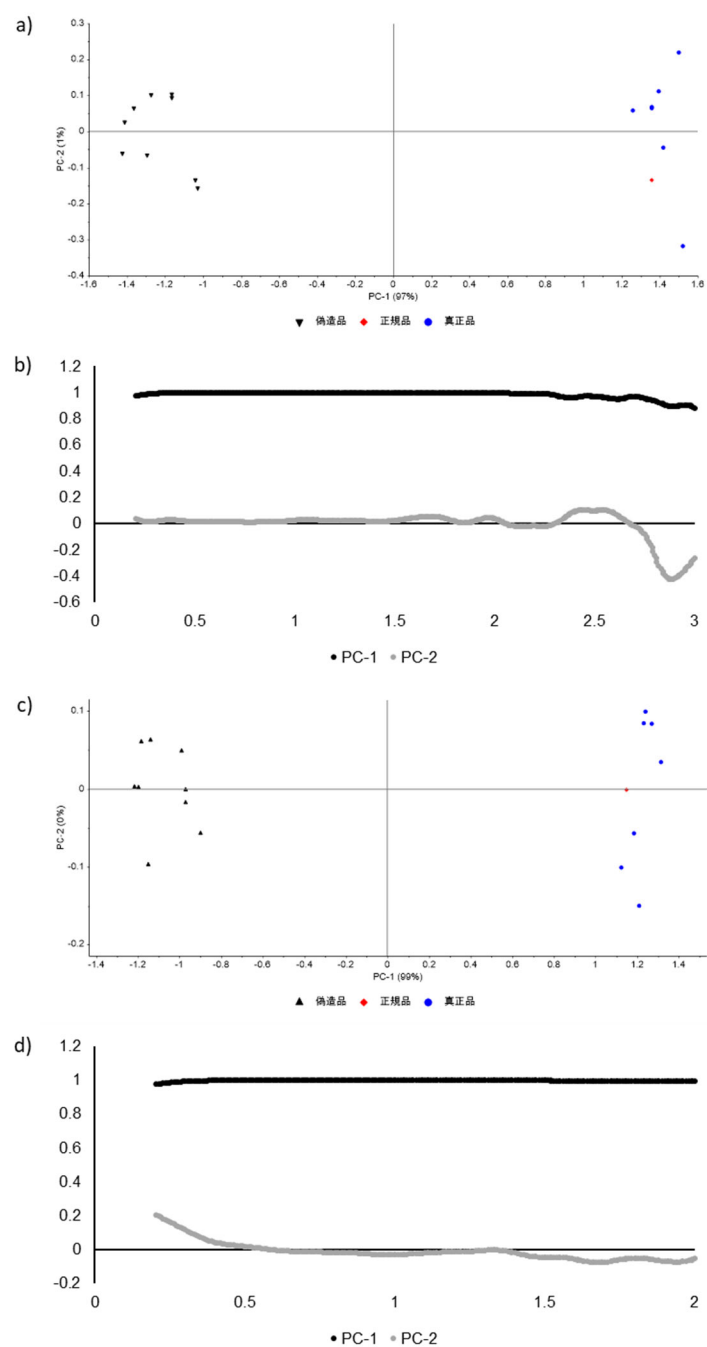


Figure 6-7. シアリスの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果（誘電損失）

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n = 1) , 青の丸形; 真正品 (n = 7) , 黒の三角形; 偽造品 (n = 9)

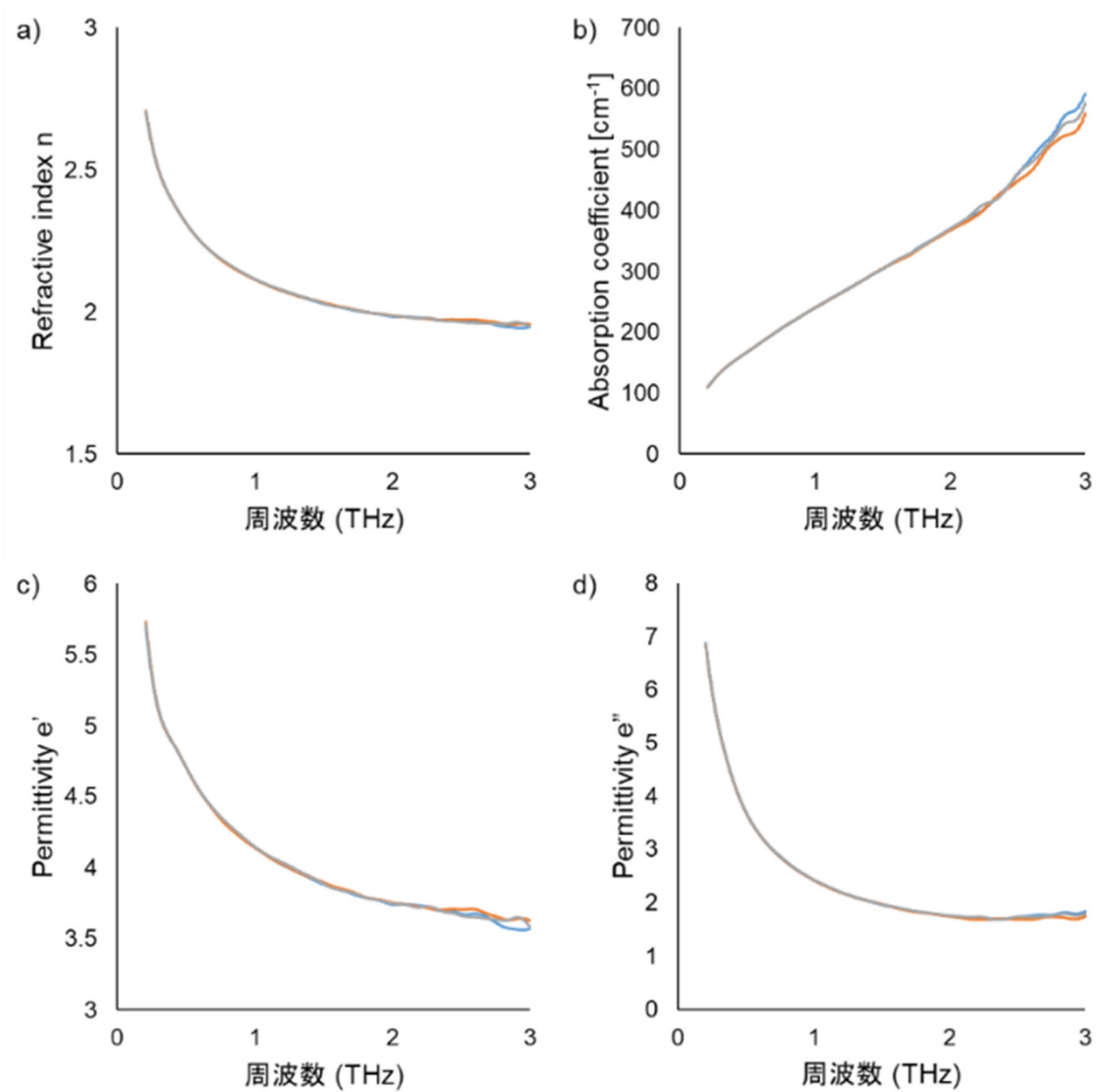


Figure 6-8. 日本市販品レビトラ錠 20 mg のテラヘルツスペクトル ( $n = 3$ )

a) 屈折率, b) 吸光係数, c) 誘電率, d) 誘電損失

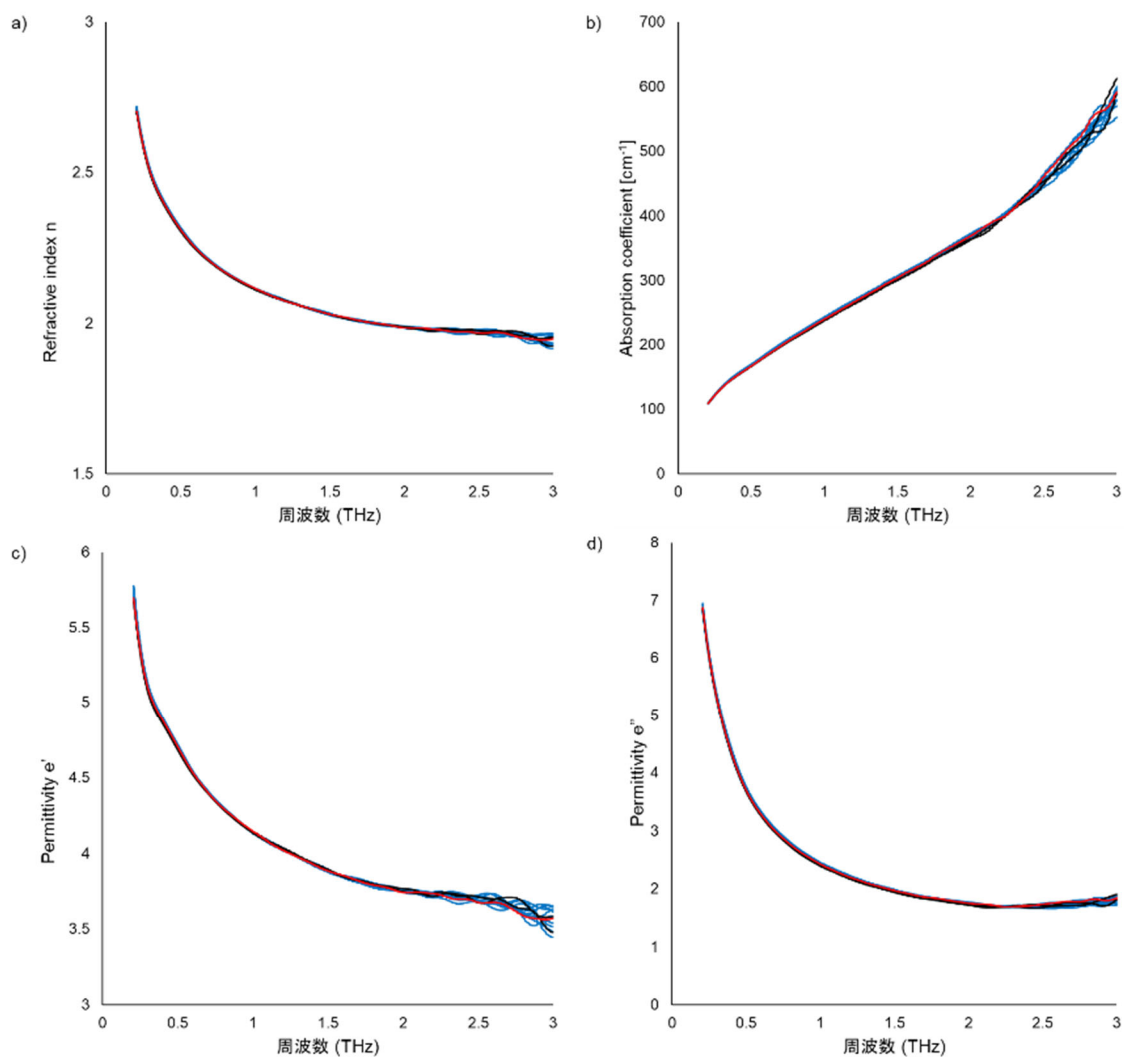


Figure 6-9. レビトラの正規品と全サンプルのテラヘルツスペクトル ( $n=13$ )

a) 屈折率, b) 吸光係数, c) 誘電率, d) 誘電損失

赤; 正規品 ( $n=1$ ), 青; 真正品 ( $n=10$ ), 黒; 偽造品 ( $n=2$ )

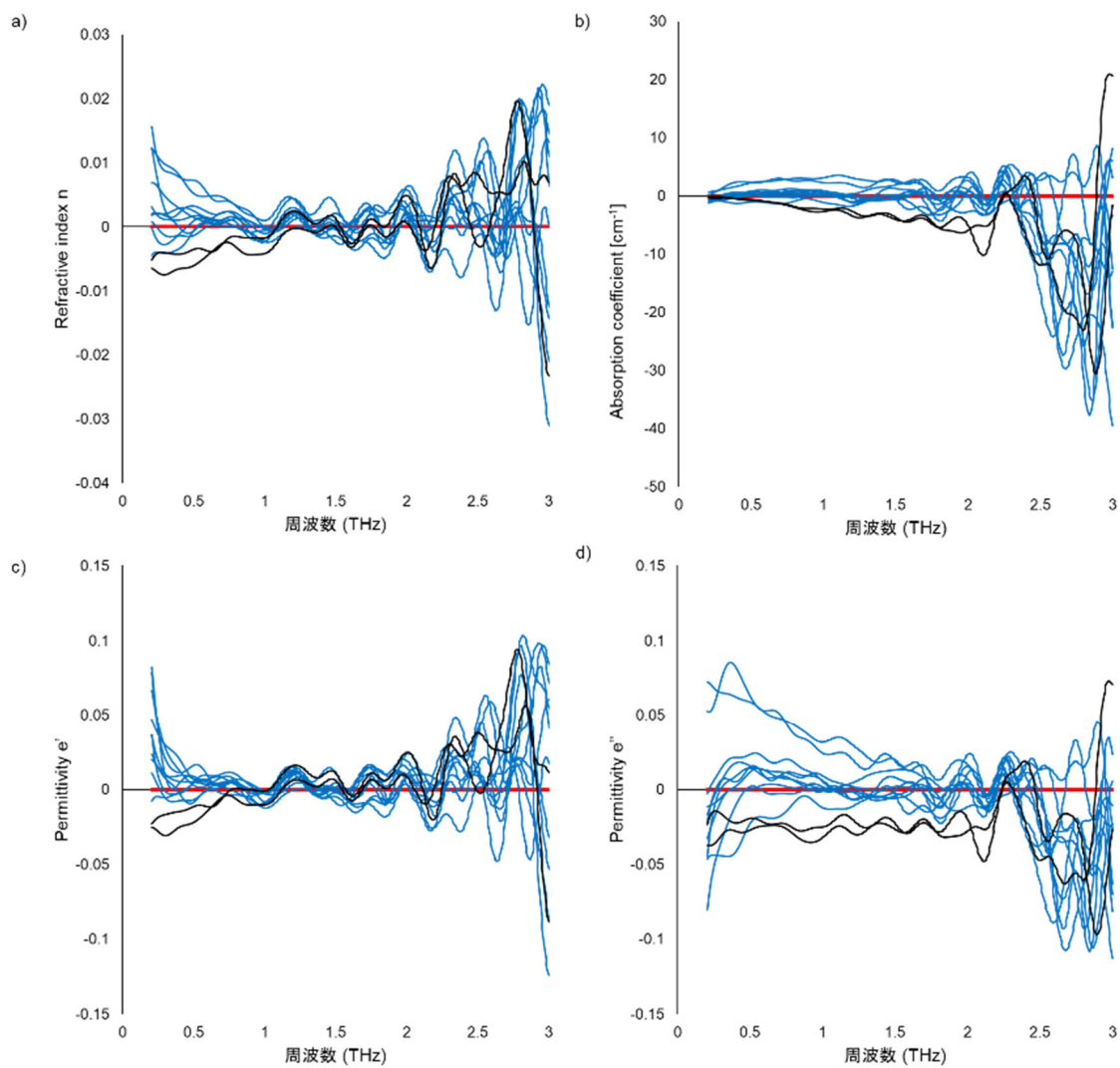


Figure 6-10. レビトラの差スペクトル ( $n = 13$ )

サンプルの測定値から正規品の測定値を差し引いた差のスペクトル

a) 屈折率, b) 吸光係数, c) 誘電率, d) 誘電損失

赤; 正規品 ( $n = 1$ ), 青; 真正品 ( $n = 10$ ), 黒; 偽造品 ( $n = 2$ )



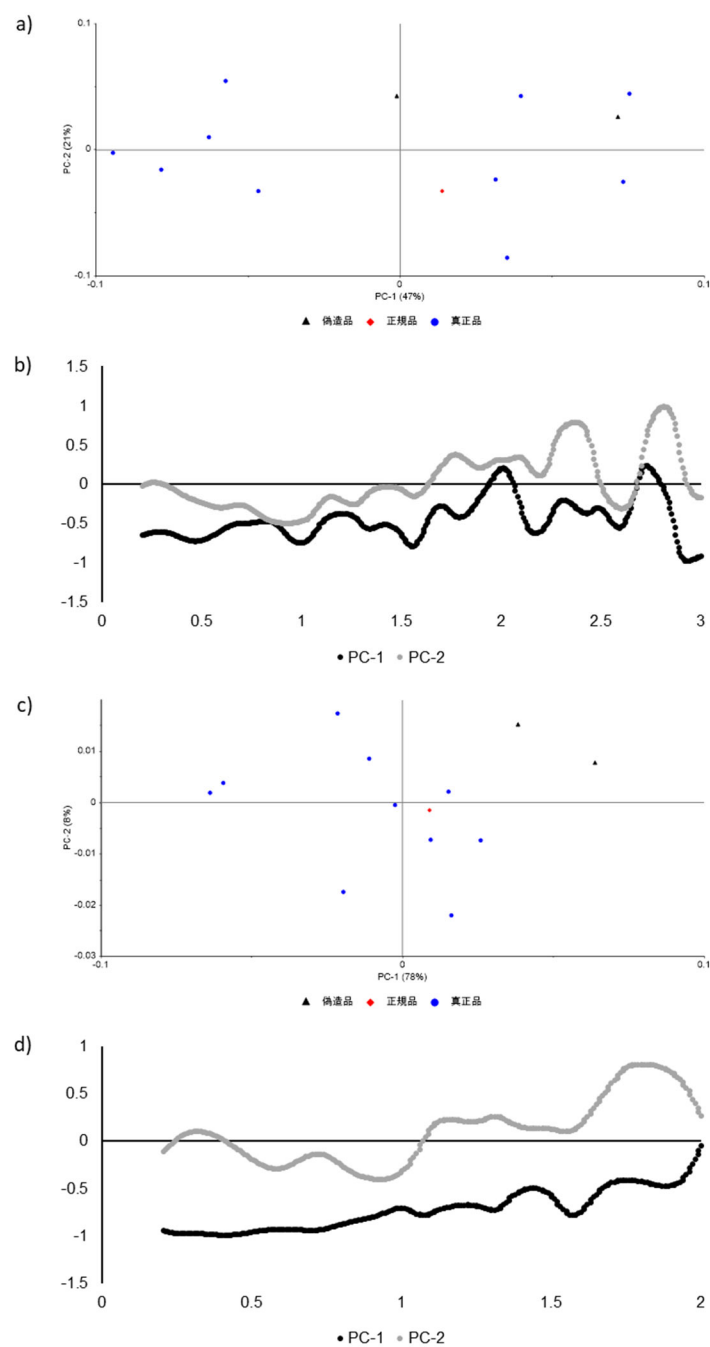


Figure 6-11. レビトラの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果 (屈折率)

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n=1) , 青の丸形; 真正品 (n=10) , 黒の三角形; 偽造品 (n=2)

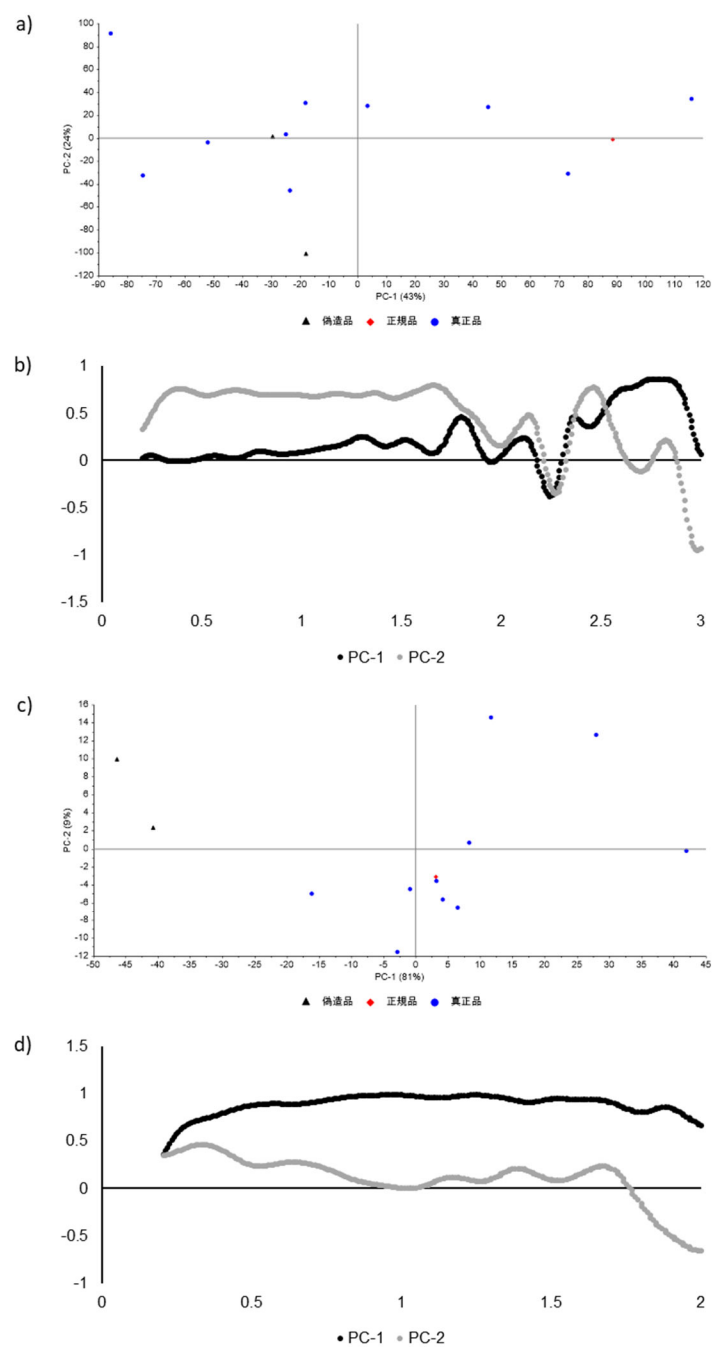


Figure 6-12. レビトラの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果 (吸光係数)

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n=1) , 青の丸形; 真正品 (n=10) , 黒の三角形; 偽造品 (n=2)

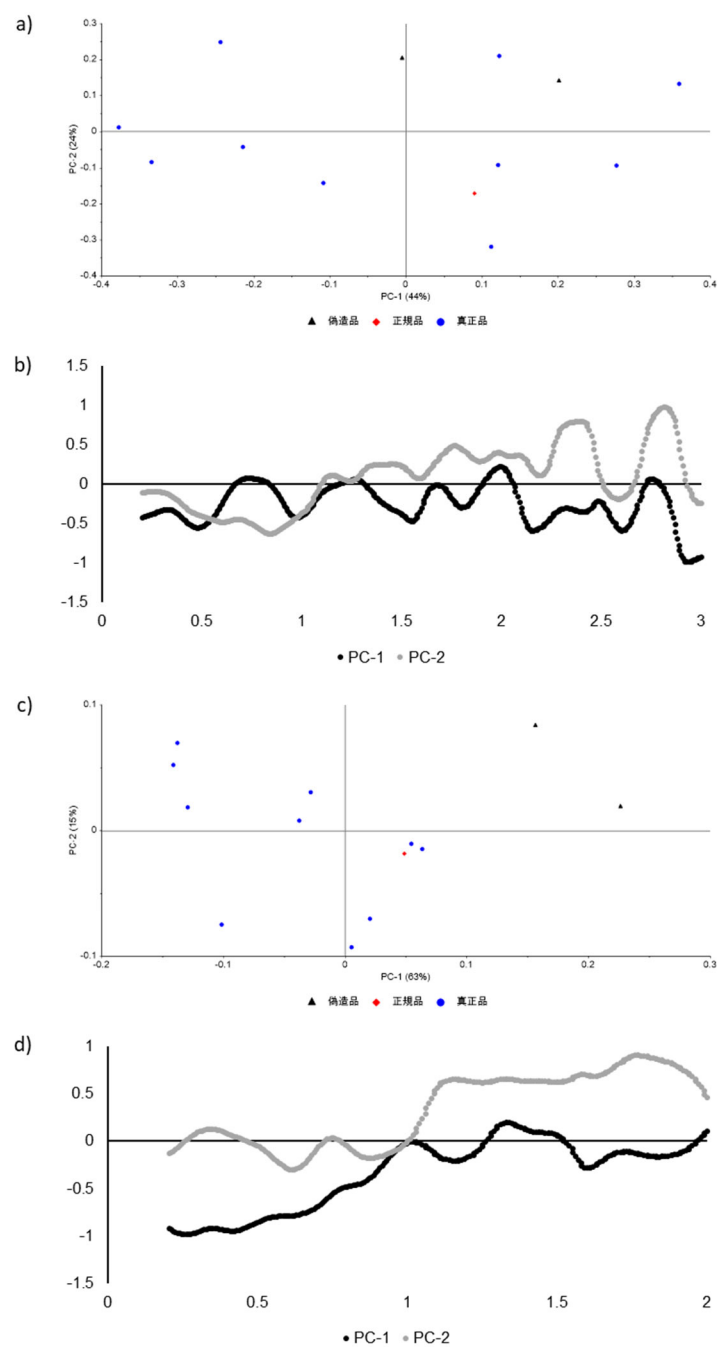


Figure 6-13. レビトラの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果 (誘電率)

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n=1) , 青の丸形; 真正品 (n=10) , 黒の三角形; 偽造品 (n=2)

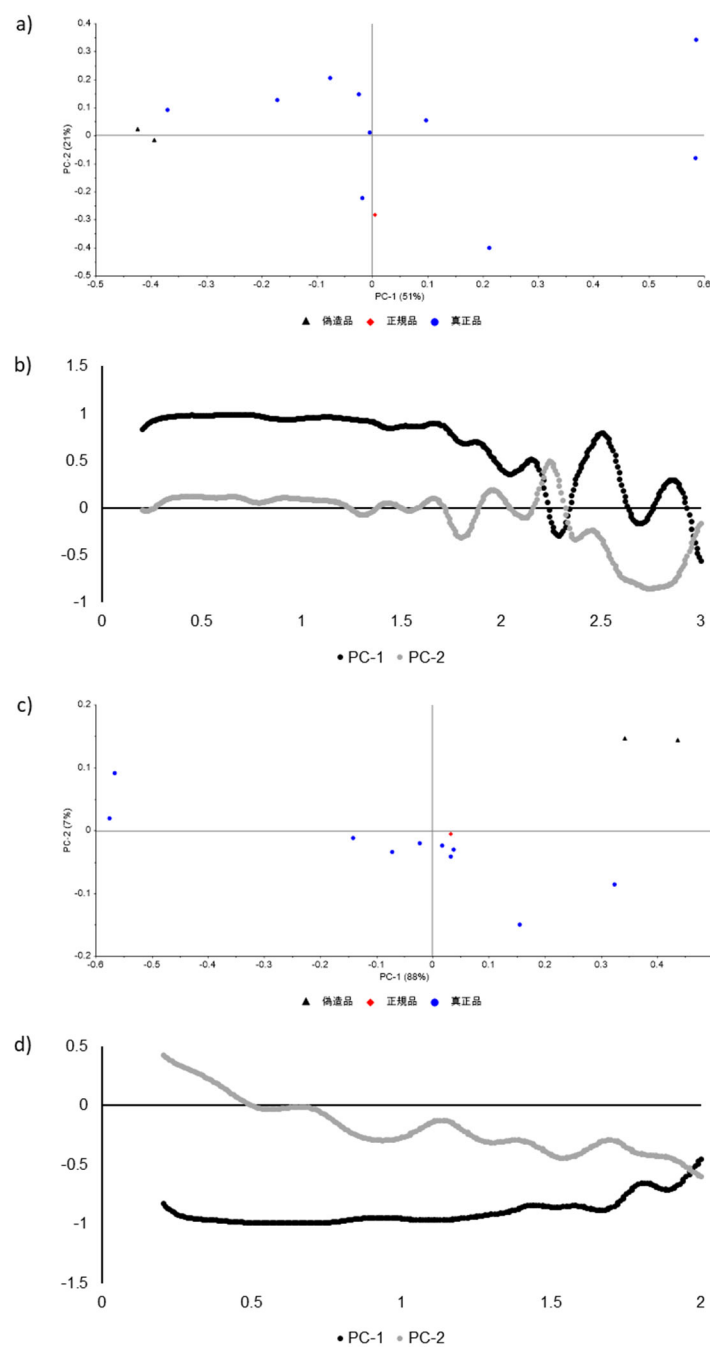


Figure 6-14. レビトラの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果 (誘電損失)

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n=1) , 青の丸形; 真正品 (n=10) , 黒の三角形; 偽造品 (n=2)

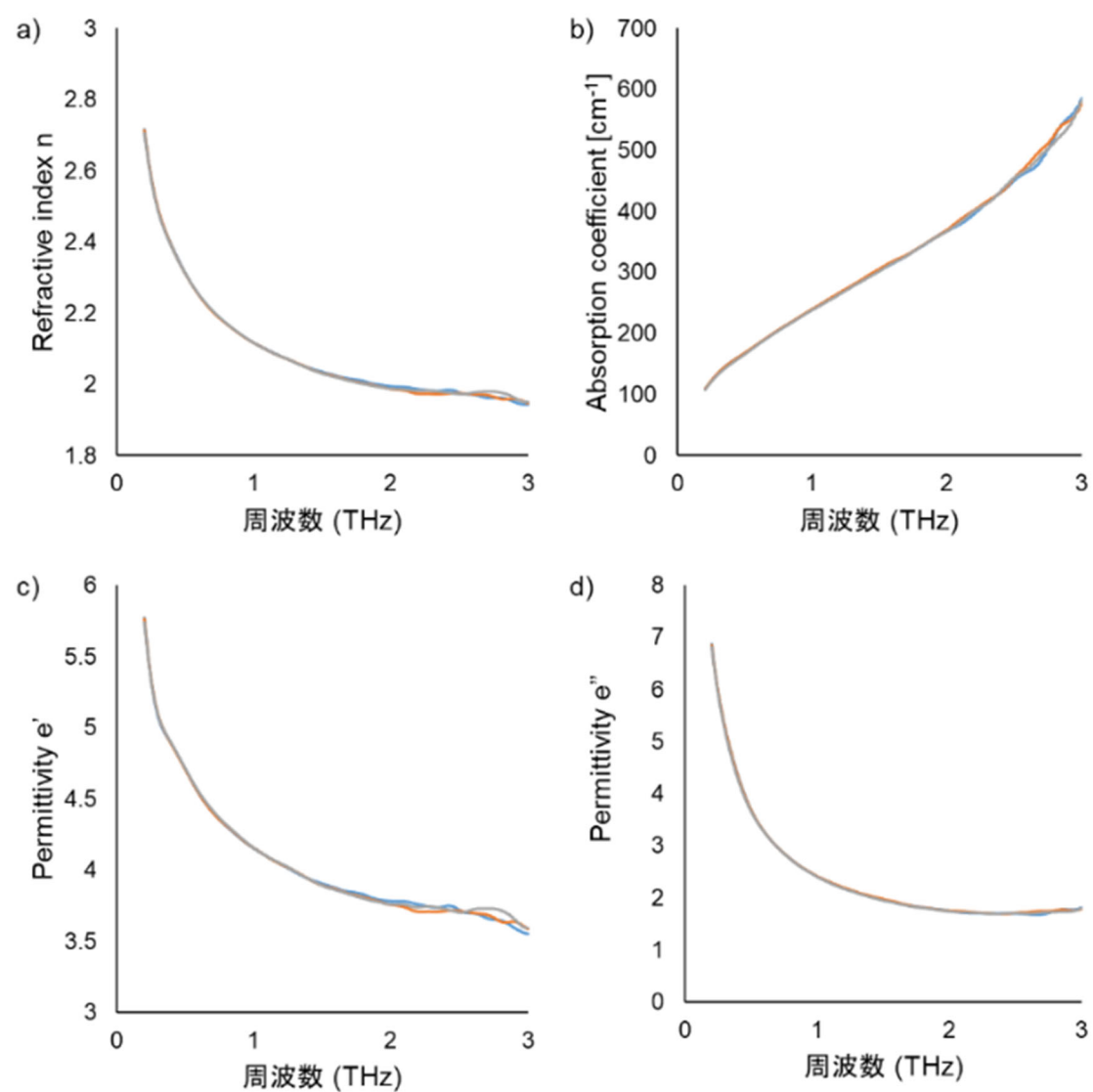


Figure 6-15. 日本市販品バイアグラ錠 50 mg のテラヘルツスペクトル ( $n = 3$ )

a) 屈折率, b) 吸光係数, c) 誘電率, d) 誘電損失

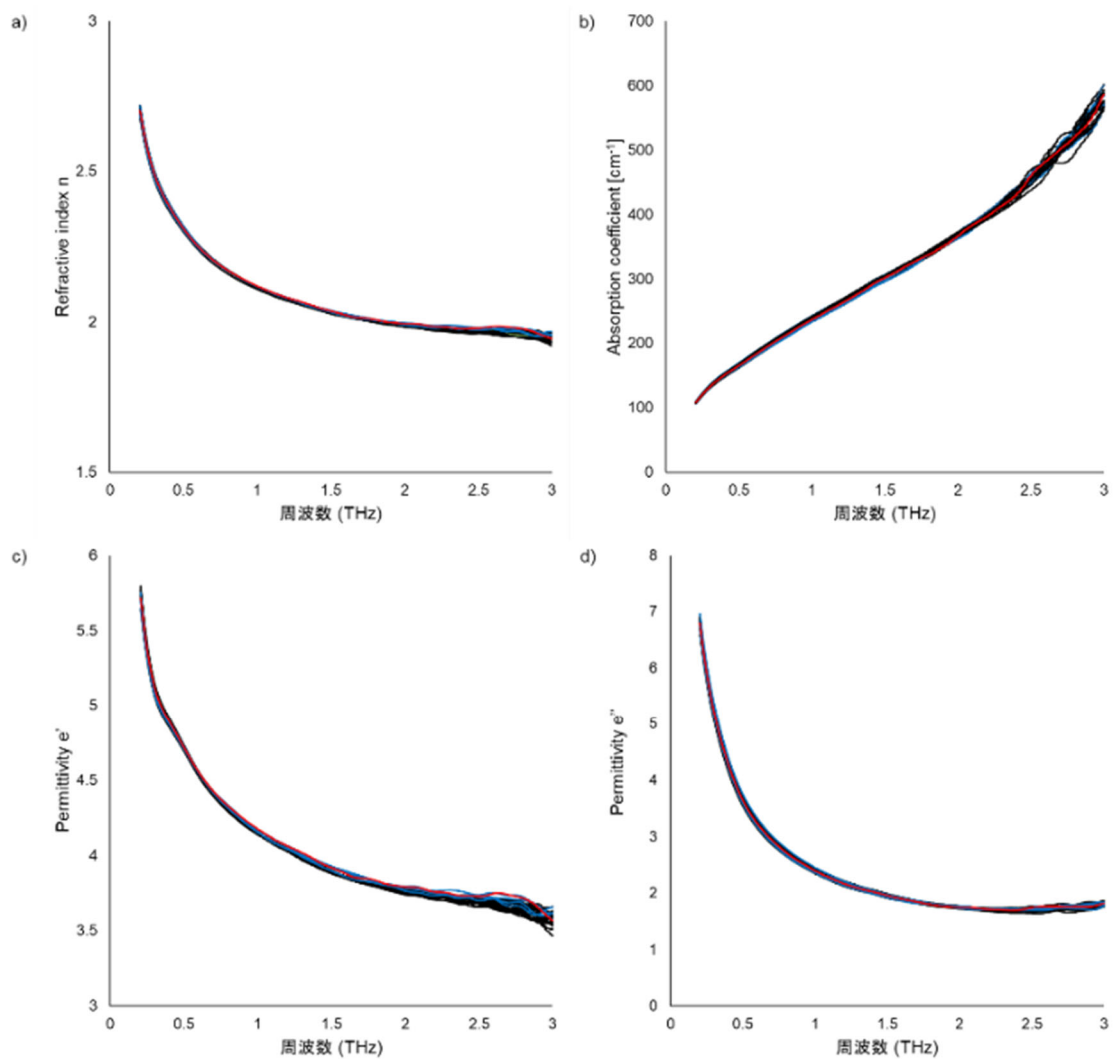


Figure 6-16. バイアグラ錠 100 mg の正規品と全サンプルのテラヘルツスペクトル ( $n = 23$ )

a) 屈折率, b) 吸光係数, c) 誘電率, d) 誘電損失

赤; 正規品 ( $n = 1$ ) , 青; 真正品 ( $n = 4$ ) , 黒; 偽造品 ( $n = 18$ )

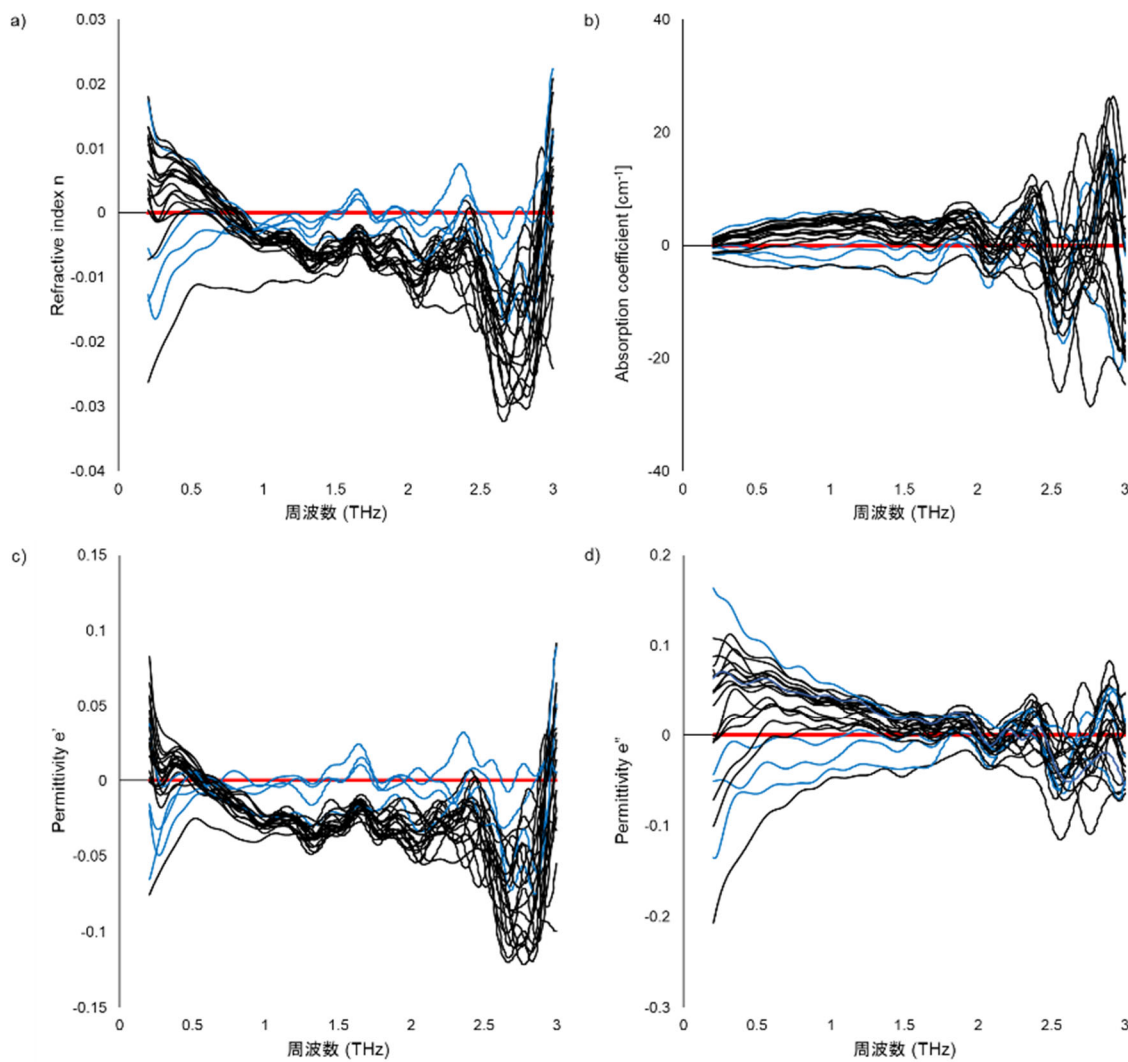


Figure 6-17. バイアグラの差スペクトル (n=23)

サンプルの測定値から正規品の測定値を差し引いた差のスペクトル

a) 屈折率, b) 吸光係数, c) 誘電率, d) 誘電損失

赤; 正規品 (n=1) , 青; 真正品 (n=4) , 黒; 偽造品 (n=18)

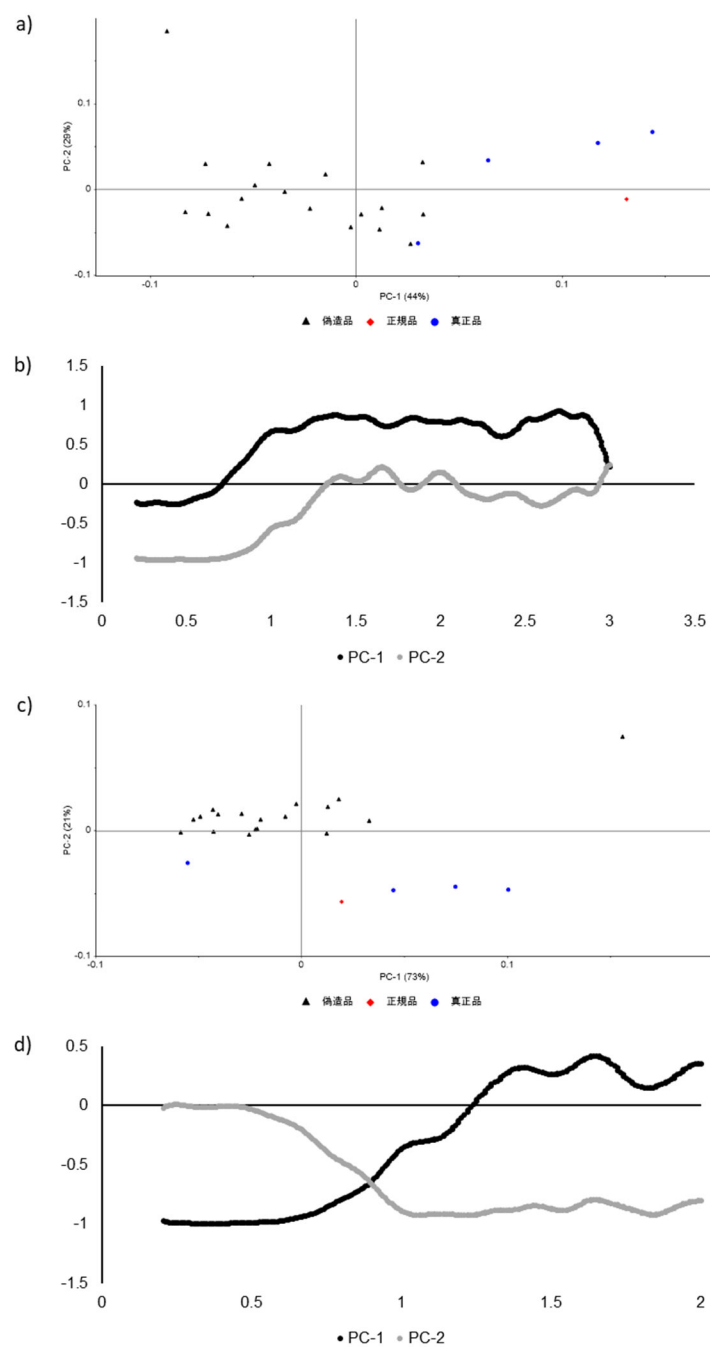


Figure 6-18. バイアグラの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果 (屈折率)

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n=1) , 青の丸形; 真正品 (n=4) , 黒の三角形; 偽造品 (n=18)



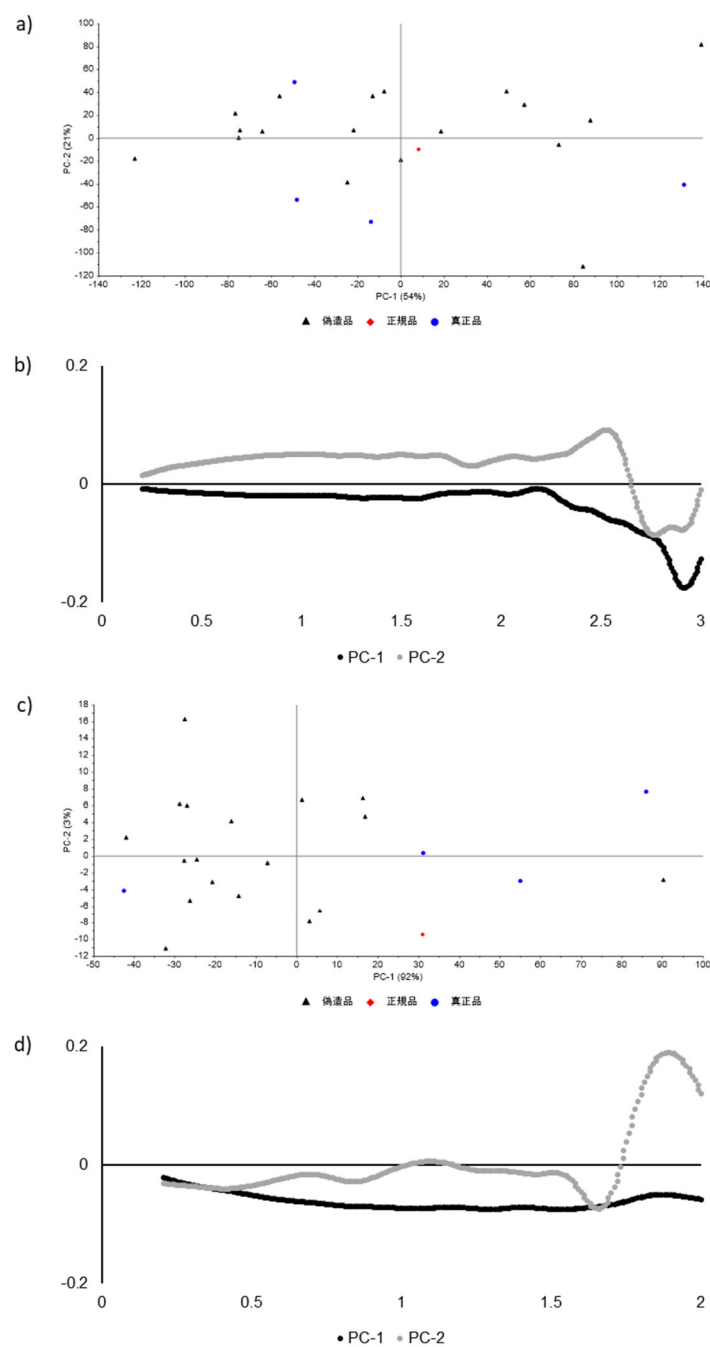


Figure 6-19. バイアグラの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果 (吸光係数)

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n=1) , 青の丸形; 真正品 (n=4) , 黒の三角形; 偽造品 (n=18)

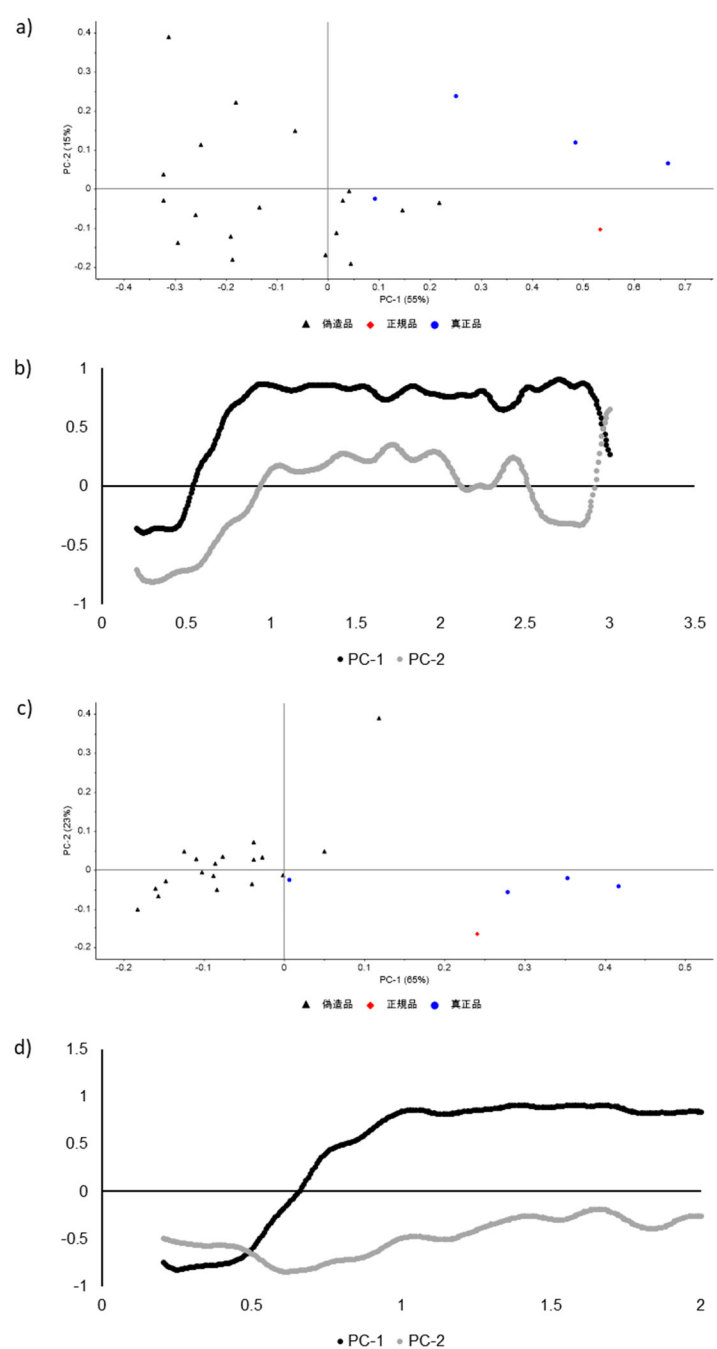


Figure 6-20. バイアグラの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果 (誘電率)

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n=1), 青の丸形; 真正品 (n=4), 黒の三角形; 偽造品 (n=18)

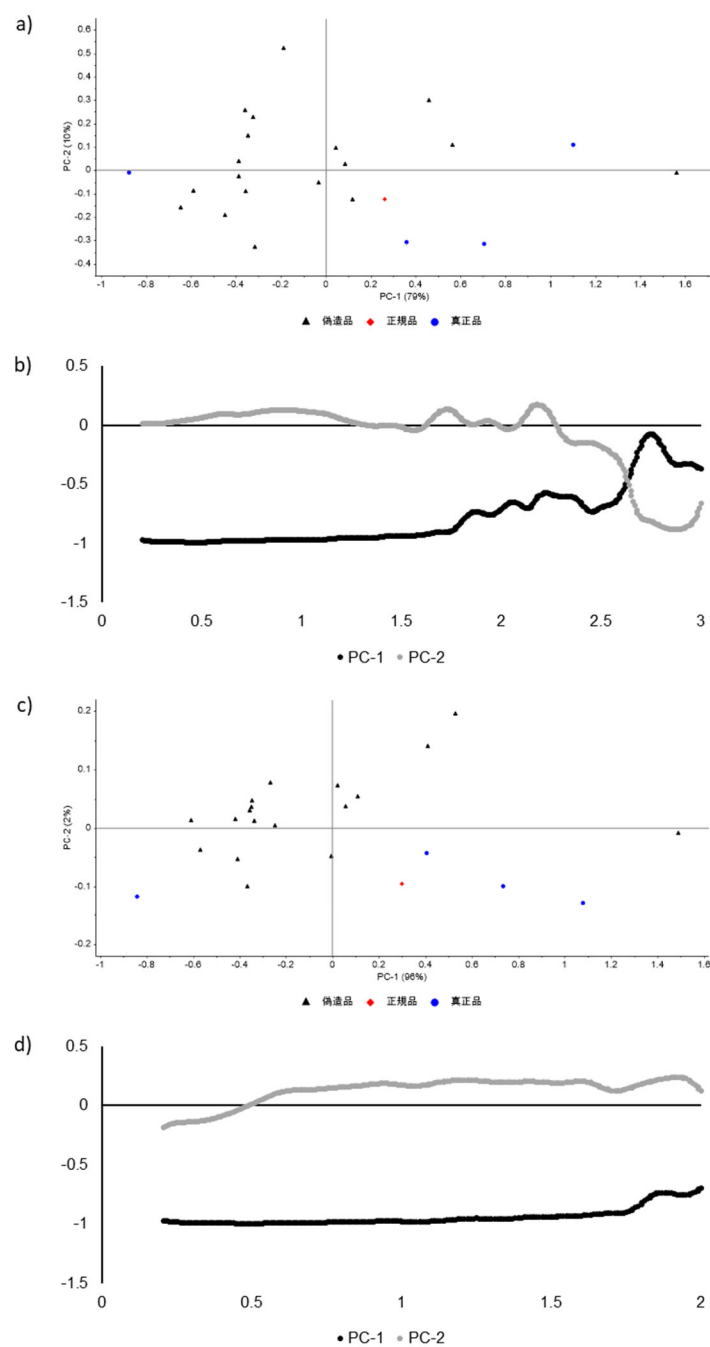


Figure 6-21. バイアグラの全サンプルのテラヘルツスペクトルの主成分分析分析の結果 (誘電損失)

a) 0.2~3.0 THz 域における PCA スコアプロット, b) 0.2~3.0 THz 域における PCA のローディングプロット, c) 0.2~2.0 THz 域における PCA スコアプロット, d) 0.2~2.0 THz 域における PCA のローディングプロット

赤のひし形; 正規品 (n=1) , 青の丸形; 真正品 (n=4) , 黒の三角形; 偽造品 (n=18)

## 第7章 不純物プロファイル分析による偽造品の流通経路の解明

### 概要

【背景】偽造品の流通経路は複雑であり、個人輸入される医薬品の流通経路の追及は困難である。しかし偽造品の流通実態を把握し蔓延を阻止することは、保健衛生上重要な課題である。本研究では、不純物プロファイル分析により、偽造品の起源および流通経路の解明を試みた。

【方法】対象は偽造品が報告されているシルデナフィル製剤 42 サンプルであり、バイアグラ錠 20 サンプルおよびジェネリックのシルデナフィル錠 22 サンプルであった。バイアグラ 20 サンプル中、4 サンプルは真正品、16 サンプルは偽造品であり、ジェネリックは全て真正性不明であった。HPLC で検出されたシルデナフィルクエン酸塩以外の微小ピークにより不純物プロファイル (IP) を分類し、発送国、発送元会社または発送者、含量、溶出性との関連を調査した。また発送元や品質の情報について主成分分析を行った。

【結果・考察】不純物プロファイルは IP1～IP9 の 9 種類に分類され、真正品は正規品と同一の IP1 を示した。偽造品は IP2～IP6、ジェネリックは IP3、IP4、IP7～IP9 を示し、偽造バイアグラとジェネリックの製造販売業者が同一の原薬を使用している可能性が示唆された。発送国や発送元会社または発送者情報のみで IP を分類することは困難であったが、真正品と同一の発送元から届いた偽造品は存在しなかった。含量および溶出性など品質に問題がなかった偽造品であっても正規品と異なるプロファイルを示したことから、不純物プロファイル分析が偽造鑑別に役立つ可能性が示唆された。

【結論】不純物プロファイル分析によりシルデナフィル製剤は IP1～IP9 に分類され、偽造バイアグラと同一のプロファイルをもつジェネリックが存在した。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ではなく、不純物プロファイル分

析による原薬の流通実態の把握が偽造品の流通経路の解明や偽造鑑別に役立つ可能性が示唆された。

## 1. 背景

医薬品サプライチェーンのグローバル化に伴い、偽造品の流通は多様化、複雑化している。米国で発見された偽造アバスチンには、複数の国を介した複雑な流通経路が存在しており（WHO, 2017b）、日本で発見された偽造ハーボニー配合錠の調査でも複数の卸売販売業者を介した流通が明らかとなった（厚生労働省, 2018）。日本への偽造品の主な流入経路はインターネットを介した個人輸入と考えられているが、主に国際郵便で取引される製品を税関で全て検査することは困難である。小分け包装や偽造されたパッケージを使用する等、発送にも工夫がされており、偽造品は世界各国に流入する可能性がある。また、国際流通する製品の梱包に記載の住所や連絡先が偽造されており発送業者と連絡が取れない可能性も考えられるため、偽造品の流通経路の追及は非常に困難であり、その起源とルーツの解明は検討されてこなかった。しかし、偽造品の蔓延を阻止するためには、偽造品の発生源や流通実態の把握が必要である。

医薬品には、有効成分の他に賦形剤や不純物が含まれている。医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）により作成された原薬 GMP のガイドラインでは、不純物プロファイルは「原薬の中に存在する同定された及び同定されていない不純物を記述したもの」と示されており、プロファイルは原薬の合成および精製方法により異なる（独立行政法人医薬品医療機器総合機構, ICH-Q7 GMP）。正規流通品は、GMP に従い不純物プロファイルが十分に調査されており、同一のプロファイルを示すと考えられる。一方、偽造品は GMP を順守せず製造されている可能性があり原薬の入手経路も不明であるため、偽造品の不純物プロファイルは正規流通品と異なる可能性がある。以前の研究では、不純物プロファイル分析が偽造 ED 治療薬の検出に有用な方法であることが示唆されていた（Sacré et al., 2011b; Custers et al., 2016; Krakowska et al., 2016）。正規流通品と異なる不純物プロファイルをもつ製品は偽造が疑われることに加え、同一の不純物プロファイルをもつ偽造

品は同一の原薬を使用している可能性がある。よって、不純物プロファイル分析により、部分的であっても偽造品製造のルーツを追跡できる可能性がある。

本研究では、偽造品が多く報告されているシルデナフィル製剤について、不純物プロファイルと発送元や品質との関連性を追及し、不純物プロファイル分析による偽造品鑑別と、偽造品発生の起源および流通経路の解明を試みた。

## 2. 方法

### 2-1. 分析対象

バイアグラ錠 100 mg の標準製剤は、バイアグラの製造販売業者であるファイザー社 (New York, NY, USA) より入手した (以下、正規品とする)。分析対象は、以前の研究でインターネットを介した個人輸入で入手したシルデナフィル製剤 42 サンプルであった (木村ら, 2011)。42 サンプル中、20 サンプルは先発品のバイアグラ錠 100 mg であり、22 サンプルはジェネリックのシルデナフィル錠 100 mg および 800 mg であった。ジェネリックのシルデナフィル錠は 11 製品あり、100 mg 製剤は、ジェネリック A が 4 サンプル、ジェネリック B が 3 サンプル、ジェネリック C が 2 サンプル、ジェネリック D が 5 サンプル、ジェネリック E~ジェネリック J が 1 サンプルずつであった。ジェネリック B とジェネリック D は、ヒートに記載の Code No. は同じであったが、製品名や使用期限の記載方法が異なり、またジェネリック B は 10 錠シートであるのに対しジェネリック D は 3 錠シートであることから別の製品として扱った (Annex 7-1)。800 mg 製剤はジェネリック K の 2 サンプルであった。ジェネリック K の 2 サンプルは、製品名は同じであったがボトル包装のデザインが異なっていた (Annex 7-2)。対象サンプルの真正性、API 含量および溶出率について、Table 7-1 に記した。製造販売業者への真正性調査の結果、バイアグラ 20 サンプルのうち、真正品は 4 サンプル、偽造品は 16 サンプルであった。ジェネリックのシルデナフィルは全て製造販売業者からの回答がなく真正

性不明であった。含量は1 サンプルあたり 5 錠を用いて HPLC を用いて測定され、90.0 ～110.0%を品質良好、それ以外の含量であったサンプルは品質不良とした。溶出率は1 サンプルあたり 3 錠を用いて回転バスケット法により測定され、15 分後の 3 錠の平均溶出率が 75.0%未満のとき品質不良とした。

## 2-2. 不純物プロファイル分析

不純物プロファイル分析は以下の条件で行った(木村ら,2012)。シルデナフィル製剤中に含まれるシルデナフィルクエン酸塩の不純物プロファイル (Impurity profile: IP) を、正規品のプロファイルと比較した。シルデナフィル製剤 1 錠を粉碎後、シルデナフィルクエン酸塩 20 mg に対応する量を精密に測り、メタノールを約 15 mL 加え 10 分間超音波処理したのち、メタノールで全量 20 mL とした。その後孔径 0.45  $\mu$ m のメンブランフィルターで濾過し試料溶液とした。HPLC により、波長 290 nm において 5 分以上の保持時間で検出されたシルデナフィル以外のマイナーピークを確認し、出現パターンから IP を分類した。カラムは Mightysil RP18-GP (4.6  $\times$  150 mm, 5 $\mu$ m; Kanto Chemical Co. Inc., Tokyo, Japan) を使用し、カラム温度は 40°Cに設定した。移動相は 20 mol/L ギ酸アンモニウム溶液 (pH=3.0) とアセトニトリルの混合液 (4:1, v/v) であり、流速は 1.0 mL/min、注入量は 50  $\mu$ L であった。

## 2-3. 製品の発送国、発送元および品質と不純物プロファイルの関連性調査

製品情報として、製品の郵便ラベルに記載の発送国、発送元会社または発送者情報を確認し、IP との関連を調査した。また、API 含量および溶出率と IP との関連を調査した。偽造品では製品に記載の製造国が偽造されている可能性があり、包装形態によっては製造国の記載がない製品も存在するため、製造国情報は観察対象から除外した。発送国、発送元会社または発送者、API 含量、溶出率について、主成分分析により製品を分



類し、IP ごとの特徴を把握した。

## 2-4. 解析

主成分分析は Unscrambler X 10.5 (CAMO Software; Oslo, Norway) を用いて実行された。

## 3. 結果

### 3-1. 不純物プロファイル分析

42 サンプルの不純物プロファイルは、得られたクロマトグラムにおける微小ピークのパターンから、IP1～IP9 の 9 種類に分類された (Table 7-1, Figure 7-1)。Figure 7-1 に示す IP ごとのクロマトグラムにおいて確認されたシルデナフィル以外のピークの詳細を Table 7-2 に示す。IP1 は 14.5 分にピークを示した。IP2 はシルデナフィルのピークのみが検出された。IP3 は 16.8 分にピークを示した。IP4 は 14.5 分に IP1 と同様のピークと、10.5 分と 11.0 分にピークを示した。IP5 は 14.5 分に IP1 と同様のピークと、13.0 分にピークを示した。IP6 は 13.0 分に IP5 と同様のピークと、10.5 分にピークを示した。IP7 は 14.5 分に IP1 と同様のピークと、9.5 分にピークを示した。IP8 は 8.5 分、16.8 分、19.0 分、20.9 分にピークを示し、16.8 分のピーク強度は他の不純物ピークに比べて大きかった。IP9 は 13.0 分に IP5 や IP6 よりも大きなピークを示し、21.2 分と 25.1 分にもピークを示した。

バイアグラは IP1～IP6 の 6 種類を示し、真正性不明のジェネリックは IP3、IP4、IP7～IP9 の 5 種類を示した (Table 7-3)。バイアグラについて、真正品 4 サンプルのみが正規品と同じ IP1 を示した。偽造品 16 サンプル中、IP2 を示したのは 6 サンプル、IP3 を示したのは 1 サンプル、IP4 を示したのは 3 サンプル、IP5 を示したのは 2 サンプル、IP6 を示したのは 4 サンプルであった。また、ジェネリック A、C、D、G、H、I が IP4、

ジェネリック B、F、J が IP7、ジェネリック E が IP9、ジェネリック K は 2 サンプル中 1 サンプルが IP3、別の 1 サンプルが IP8 を示した。先発品のバイアグラとジェネリックの IP を比較したところ、IP3 と IP4 はどちらにも存在していた。偽造バイアグラ 1 サンプルとジェネリック 1 サンプルが IP3 を示し、偽造バイアグラ 3 サンプルとジェネリック 14 サンプルが IP4 を示した。

### 3-2. 発送国と不純物プロファイル

発送国と不純物プロファイルを調査した結果を Table 7-4 に示す。発送国は 6 カ国であり、アメリカ (n=1)、インド (n=16)、グルジア (n=3)、タイ (n=1)、香港 (n=10)、中国 (n=11) であった。発送国と不純物プロファイルを調査した結果、IP1 の先発品（真正品）は 4 サンプルそれぞれ発送国が異なり、アメリカ、インド、タイ、香港 発送であった。IP2 の先発品（偽造品）は 6 サンプル中 4 サンプルが香港、2 サンプルが中国 発送であった。IP4 の先発品（偽造品）3 サンプルは中国 発送であり、IP4 のジェネリックは 14 サンプル中 11 サンプルがインド、3 サンプルがグルジア 発送であった。IP7 のジェネリックは 5 サンプル中 4 サンプルがインド、1 サンプルが香港 発送であった。IP3 の先発品（偽造品）とジェネリック、IP5 の先発品（偽造品）、IP8 のジェネリック、IP9 のジェネリックは全て中国 発送、IP6 の先発品（偽造品）は全て香港 発送であった。

### 3-3. 発送元会社または発送者と不純物プロファイル

発送元と不純物プロファイルを調査した結果を Table 7-5 に示す。発送元会社または発送者は 16 種類であり、発送元 1 (n=3)、発送元 2 (n=3)、発送元 3 (n=2)、発送元 4 (n=1)、発送元 5 (n=1)、発送元 6 (n=2)、発送元 7 (n=4)、発送元 8 (n=5)、発送元 9 (n=8)、発送元 10 (n=1)、発送元 11 (n=1)、発送元 12 (n=2)、発送元 13

(n = 1)、発送元 14 (n = 4)、発送元 15 (n = 3)、発送元 16 (n = 1) であった。発送元と不純物プロファイルを調査した結果、同一の IP を示すサンプルで発送元が全て同一であったのは IP5、IP6、IP8、IP9 のサンプルであった。ただし IP8 と IP9 を示したのは各 1 サンプルのみである。

発送元 2 から届いた 3 サンプルは全て IP2 の先発品（偽造品）、発送元 6 から届いた 2 サンプルは全て IP4 のジェネリック C、発送元 7 から届いた 4 サンプルは全て IP4 のジェネリック A であった。発送元 4 からは IP1 の先発品（真正品）、発送元 5 からは IP7 のジェネリック F、発送元 10 からは IP4 のジェネリック G、発送元 11 からは IP1 の先発品（真正品）、発送元 13 からは IP4 の先発品（偽造品）、発送元 16 からは IP2 の先発品（偽造品）が各 1 サンプル届いた。

一方で、別の 7 つの発送元からは、発送元は同一であるが異なる IP を示すサンプルが届いた。発送元 1 からは IP1 の先発品（真正品）が 1 サンプル、IP4 のジェネリック H が 1 サンプル、IP4 のジェネリック J が 1 サンプル届いた。発送元 3 からは IP3 と IP8 の各 1 サンプルが届き、どちらもジェネリック K であった。発送元 8 からは IP2 が 1 サンプル、IP6 が 4 サンプル届き、どちらも先発品（偽造品）であった。発送元 9 からは IP4 のジェネリック D が 5 サンプル、IP7 のジェネリック B が 3 サンプル届いた。発送元 12 からは、IP1 の先発品（真正品）が 1 サンプル、IP7 のジェネリック F が 1 サンプル届いた。発送元 14 からは、IP2 の先発品（偽造品）が 1 サンプル、IP5 の先発品（偽造品）が 2 サンプル、IP9 のジェネリック E が 1 サンプル届いた。発送元 15 からは、IP3 の先発品（偽造品）が 1 サンプル、IP4 の先発品（偽造品）が 2 サンプル届いた。

また発送元 7 について、発送元会社は同じだが発送国が複数存在していた。発送元 7 から届いたジェネリック A の 4 サンプルについて、3 サンプルはグルジア、1 サンプルはインド発送品であり、全て IP4 を示した。

### 3-4. 有効成分の含量と不純物プロファイル

API の含量と不純物プロファイルを調査した結果を Figure 7-2 と Annex 7-3 に示す。含量が 90.0～110.0%であったのは 26 サンプルで、IP1 が 4 サンプル、IP2 が 1 サンプル、IP4 のジェネリックが 14 サンプル、IP5 が 2 サンプル、IP7 が 5 サンプルであった。

API 含量について、IP1 は 91.4～98.6%、IP2 は 46.2～101.3%であった。IP3 の先発品は 56.8%、IP3 のジェネリックは 7.2%であり、IP4 の先発品は 69.1～81.7%、IP4 のジェネリックは 92.4～103.8%であった。IP5 は 98.9～105.6%、IP6 は 45.7～47.2%、IP7 は 91.6～96.4%、IP8 は 13.0%、IP9 は 157.3%であった。IP1、IP5、IP7 のサンプルは全て含量において品質良好であった。品質不良サンプルにおいて、ほとんどが含量不足であったが IP9 のみ含量過多であった。

### 3-5. 溶出率と不純物プロファイル

溶出率と不純物プロファイルを調査した結果を Figure 7-3 と Annex 7-4 に示す。15 分後溶出率が 75%以上であったのは 27 サンプルで、IP1 が 4 サンプル、IP4 の先発品が 2 サンプル、IP4 のジェネリックが 14 サンプル、IP5 が 2 サンプル、IP7 が 5 サンプルであった。

15 分後溶出率について、IP1 は 99.3～102.7%、IP2 は 47.4～70.9%であった。IP3 の先発品は 59.2%、IP3 のジェネリックは 4.4%であり、IP4 の先発品は 67.3～83.7%、IP4 のジェネリックは 97.0～101.7%であった。IP5 は 106.6～108.6%、IP6 は 48.8～50.2%、IP7 は 89.1～99.2%、IP8 は 4.6%、IP9 は 56.1%であった。IP1、IP5、IP7 のサンプルは全て溶出率において品質良好であった。

### 3-6. 主成分分析

主成分分析によるサンプルの分類を Figure 7-4 に示す。PCA では、PC-1 と PC-2 が約

99% (PC-1 = 90%、PC-2 = 9%) を示した。IP1 の全 4 サンプルは重なりが大きく識別が困難であった。IP2 は、全 6 サンプル中 1 サンプルが、他の 5 サンプルから PC-1 方向において値が 50~60 程度離れていた。IP3 は全 2 サンプル中、ジェネリック K の 1 サンプルが IP8 に近く、偽造バイアグラの 1 サンプルとは PC-1 方向において値が 70 程度離れていた。IP4 は全 17 サンプル中 14 サンプルが IP1 と近く識別できず、これらは全てジェネリックであった。IP4 の別の 3 サンプルは偽造バイアグラであり、3 サンプルのプロットはそれぞれ識別可能であった。IP5 と IP7 の全てのサンプルは IP1 に近かった。IP8 は PC-1 において、IP9 は PC-2 において IP1 から大きく離れていた。PC-2 のスコアが目視で他のサンプルと離れているのは 2 サンプルのみであり、-20 付近の IP2 の 1 サンプルと、-70 付近の IP9 の 1 サンプルのみであった。

ローディングプロットでは、0 からの距離の絶対値が大きい項目は寄与が大きいと考えられる。よって PC-1 と PC-2 のローディングプロットより、PC-1 は主に含量と溶出率の影響が大きく、続いて発送国の影響が大きいことが示された。また、PC-2 においても溶出率の影響が大きく、含量と発送国と発送元の寄与は同程度であった (Figure 7-5)。

ジェネリックを除くバイアグラサンプルのみの主成分分析による分類を Figure 7-6 に示す。全サンプルの主成分分析の結果と比べると、大きな違いはないものの、PC-2 への発送元の寄与が大きかった (Figure 7-7)。

## 4. 考察

### 4-1. 不純物プロファイル

全 42 サンプルの個人輸入されたシルデナフィル製剤の不純物プロファイルを確認した結果、IP1~IP9 の 9 種類に分類された (Table 7-2, 7-3, Figure 7-1)。

真正品 4 サンプルのみが正規品と同じプロファイルを示し、正規品の原薬が偽造バイアグラやジェネリックの製造販売業者には流通していないと考えられ、正規品製造販売

業者への原薬販売業者の販売管理が徹底されていると考えられた。偽造バイアグラは IP2～IP6 の 5 種類を示し、同一の偽造品製造販売業者が製造国、製造ライン、製造者毎に異なる原薬を使用している、または複数の偽造品製造業者が存在しており、複数の原薬が偽造バイアグラの製造に使用されている可能性が示唆された。

ジェネリックには正規品と同じプロファイルを示すサンプルはなく、プロファイルは IP3、IP4、IP7～IP9 の 5 種類を示した。ジェネリックのみで確認されたプロファイルは IP7～IP9 の 3 種類であり、IP3 と IP4 は偽造バイアグラとジェネリックに共通していた。本研究で入手したジェネリックは全て真正性不明であり、IP4 のジェネリック 14 サンプルは全て品質良好であったが、真正性に関する問い合わせに未回答のため、偽造バイアグラと同一の IP であることは偽造を疑う要因となりうる。IP4 を示したジェネリックが偽造品でない場合、偽造品と同一のシルデナフィルの原薬を使用したことで同一のプロファイルを示した可能性が考えられる。以上より、ジェネリック製造販売業者は偽造を疑われないよう自社の信頼性保証のためにも真正性調査に応じる努力が必要であり、また原薬販売業者は販売先の会社情報を確認して販売することを徹底することが偽造防止につながると考えられる。IP3 のジェネリックは品質不良であり、かつ偽造バイアグラと同一の IP を示したため偽造が強く疑われた。

ヒートに記載の Code No. が同一であったジェネリック B とジェネリック D について、ジェネリック B は IP7 を示し、ジェネリック D は IP4 を示した。Code No. が同じであるため同一製品として販売している可能性があり、ロットやヒートの種類ごとにプロファイルが異なることは GMP ガイドラインに沿ったプロファイル調査が不十分である可能性がある。

#### 4-2. 発送国と不純物プロファイル

発送国と IP の関連性を調査した結果、同一の IP が複数の国から発送されていること

が明らかとなり、発送国のみで IP を分類することは困難であった (Table 7-4)。

バイアグラについて、真正品は 4 カ国から発送されていたが全て IP1 を示し、同一のプロファイルを示すように品質が確保できていると考えられた。香港発送のサンプルは、真正品 1 サンプルを除き偽造品であり、中国発送のサンプルは全て偽造品であった。IP2 ~IP5 は中国発送サンプルを含み、中国発送の製品には様々な IP を持つ偽造品が混在していると考えられ、複数の偽造品製造業者が存在する、または同一の偽造品製造業者であっても製造毎に異なる原薬を使用しており、それらが中国から発送されていると考えられた。また、IP2 は中国発送品と香港発送品が混在しており、IP2 を示す原薬で製造された偽造バイアグラが、少なくとも中国と香港から流出していることが明らかとなった。ジェネリックについて、ジェネリック K の 1 製品を除き、同一製品であれば発送国が異なっても同一の IP を示した。ジェネリック K の 2 サンプルは外観が異なるため (Annex 7-2)、製造ロットごとにプロファイルが異なる、または製造販売業者が複数存在する可能性が考えられた。

#### 4-3. 発送元会社または発送者と不純物プロファイル

発送元会社または発送者と不純物プロファイルを確認した結果、同一の発送元から届いた製品が全て同じ IP を示したのは IP5、IP6、IP8、IP9 のみであり、同一の IP を示すサンプルが複数の発送元から発送されていることが明らかとなった (Table 7-5)。真正品と偽造品では同一の発送元から届いた製品は存在しなかったが、真正品とジェネリック、偽造品とジェネリックでは同一の発送元から届いた製品が存在した。また同一サイトから複数製品を発注している場合でも発送元が異なる場合があった。

真正品バイアグラの発送元は 4 種類 (発送元 1, 4, 11, 12) 存在したが、発送元 4 と発送元 11 から届いたのは真正品 1 サンプルのみであった。発送元 1 は偽造バイアグラと共通する IP4 を示すジェネリックを取り扱っていることが明らかとなったが、発送元か

ら真正性を判断することは難しいと考えられた。また発送元 12 から届いたジェネリックについても、真正品であるとは言い切れない。以上より、発送元会社および発送者は、先発、偽造、ジェネリックに関係なく複数の製造販売業者と製品の売買をしているものと考えられた。

偽造バイアグラには、発送元は同一であるが異なる IP を示す製品存在した。発送元 8 からは IP2 と IP6 の偽造バイアグラ、発送元 15 からは IP3 と IP4 の偽造バイアグラが届き、同時期に異なる IP を示すバイアグラを取り扱っていたことから、これらの発送元は複数の偽造品製造販売業者の製品を取り扱っている、または IP が異なる偽造品を製造する同一の偽造品製造販売業者と取引を持つ可能性がある。また、発送元 14 からは偽造バイアグラが 3 サンプルとジェネリックが 1 サンプル届き、偽造バイアグラは IP2 または IP5、ジェネリックは IP9 を示した。IP はそれぞれ異なるが、偽造バイアグラを取り扱う発送元は、認識していなかったとしても偽造品製造販売業者と関与していたことは事実であり、製品の流通管理が適切でないと考えられるため、ジェネリック 1 サンプルについても偽造を疑う要因となりうる。

真正品と同一の発送元から届いた偽造品は存在しなかったことから、真正品を取り扱う発送元は流通管理が適切であると考えられる。しかし、同一の発送元から届いたサンプルであっても複数の IP が存在していたことから、発送元会社および発送者のみで IP を分類することは困難であった。

#### 4-4. 品質と不純物プロファイル

品質と不純物プロファイルを確認した結果、IP1、IP5、IP7 のサンプルは全て品質良好であった (Figure 7-2, 7-3)。

IP2 を示した偽造バイアグラ 6 サンプル中 1 サンプルのみが含量において品質良好であった。IP4 のジェネリックは全 14 サンプルが含量および溶出率において品質良好で



あったが、IP4 の偽造バイアグラには品質不良サンプルが存在していた。よって、同一の IP を示すサンプルでも品質が異なる可能性がある。また、ジェネリック K の 2 サンプルはそれぞれ IP3 と IP8 を示したが品質は同等であると考えられ、異なる IP であっても同一製品であれば含量や溶出率は類似している可能性がある。

IP5 の偽造バイアグラは全て品質良好であったため、製造販売業者からの真正性調査の回答がなく品質試験の結果のみを確認した場合、真正品と判断されてしまう可能性がある。しかし IP が正規品と異なるため、不純物プロファイルの確認より品質が良好であるサンプルの中から偽造品を検出することが可能であることが示唆された。また、品質不良の偽造バイアグラでも含量は 45.7%以上であったことから、相当量のシルデナフィルを正規製造販売業者でなくても入手できる状況があると考えられた。

#### 4-5. 主成分分析

発送元と品質に関する情報を用いて主成分分析によりサンプルを分類した結果、正規品と真正品が示す IP1 と、IP5、IP7 は重なりが大きく識別できなかったが、他の IP を示すサンプルは IP1 と識別可能であった (Figure 7-4, 7-6)。主成分分析による分類では、含量や溶出率の寄与が大きく、品質と IP の関連が大きいと考えられた (Figure 7-5, 7-7)。IP3 と IP8 を示すジェネリック K は、IP は異なるものの発送国、発送元、品質試験において同様の結果を示したことから PCA スコアプロットでは近くに分類されたと考えられる。IP4 のジェネリックは品質良好であるため IP1 と識別できなかったが、IP4 の先発品 (偽造品) は全て含量において品質不良であるため識別可能であったと考えられる。

IP1 と識別できなかった IP5 を示すサンプルは全て偽造バイアグラであることから、主成分分析により全ての偽造品を識別することは困難であると考えられた。

#### 4-6. 本研究の限界と今後の展望

本研究の対象サンプルは、以前の研究でインターネットを介した個人輸入により入手したシルデナフィル製剤に限られており、対象医薬品を拡大した更なる解析が必要である。また、ジェネリックのシルデナフィル製剤は全て真正性不明であり、とくに IP7～IP9 については IP と真偽の関連性を追及できなかった。偽造品問題の解決には、医薬品の流通における全ての関係者の協力が不可欠である。

同一の IP を示すサンプルでも品質にばらつきが確認され、正規のジェネリック製造販売業者が偽造品製造販売業者と同一の原薬にアクセスしている可能性があることから、IP から偽造性を見極めることは難しいと考えられた。しかし品質試験の結果に関わらず偽造品は全て正規品と異なる IP を示しており、真正品であるか否かを確認するために不純物プロファイル分析が有用である可能性が示唆された。偽造品の流通経路は複雑であり解明は容易ではないが、偽造品の抑止および撲滅のために、流通把握のためのアプローチを継続していく必要がある。

## 5. 結論

不純物プロファイル分析により、シルデナフィル製剤は IP1～IP9 に分類された。真正品のみが正規品と同一のプロファイルを示し、ジェネリックには偽造バイアグラと同一の IP を持つ製品が存在していた。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ものではなく、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鑑別ならびに偽造品の流通経路の解明に役立つ可能性が示唆された。

Table

Table 7-1. 発送国、発送元会社または発送者、含量、溶出率と IP (1/2)

No.	サイト No. ※	真正性	Type	規格 (mg)	発送国	発送元	含量 (%)	溶出率 (%)	IP
-	-	正規品	正規品	100	-	-	98.4	100.1	IP1
1	1	偽造品	先発品	100	香港	8	47.2	49.0	IP6
2	2	偽造品	先発品	100	香港	2	47.0	50.1	IP2
3	3	偽造品	先発品	100	香港	8	46.2	48.9	IP2
4	5	偽造品	先発品	100	香港	2	46.3	50.6	IP2
5	6	偽造品	先発品	100	香港	8	46.8	50.2	IP6
6	7	偽造品	先発品	100	中国	16	101.3	70.9	IP2
7	8	偽造品	先発品	100	香港	8	45.7	49.3	IP6
8	9	偽造品	先発品	100	香港	8	46.5	48.8	IP6
9	10	偽造品	先発品	100	中国	14	98.9	106.6	IP5
10	12	真正品	先発品	100	アメリカ	11	94.7	102.3	IP1
11	12	真正品	先発品	100	インド	1	94.1	101.7	IP1
12	12	真正品	先発品	100	香港	12	91.4	99.3	IP1
13	12	真正品	先発品	100	タイ	4	98.6	102.7	IP1
14	13	偽造品	先発品	100	中国	14	105.6	108.6	IP5
15	13	偽造品	先発品	100	中国	14	52.3	53.8	IP2
16	14	偽造品	先発品	100	中国	13	69.1	67.3	IP4
17	15	偽造品	先発品	100	中国	15	81.7	83.7	IP4
18	15	偽造品	先発品	100	中国	15	80.5	80.5	IP4
19	15	偽造品	先発品	100	中国	15	56.8	59.2	IP3
20	16	偽造品	先発品	100	香港	2	46.6	47.4	IP2

※ サイト No. 4 からは製品を購入できなかった。

Table 7-1. 発送国、発送元会社または発送者、含量、溶出率と IP (2/2)

No.	サイト No. ※	真正性	Type	規格 (mg)	発送国	発送元	含量 (%)	溶出率 (%)	IP
21	1	不明	ジェネリック A	100	グルジア	7	98.4	98.9	IP4
22	1	不明	ジェネリック C	100	インド	6	96.7	97.3	IP4
23	2	不明	ジェネリック A	100	グルジア	7	99.2	97.0	IP4
24	2	不明	ジェネリック C	100	インド	6	103.8	99.9	IP4
25	3	不明	ジェネリック B	100	インド	9	93.3	99.2	IP7
26	3	不明	ジェネリック D	100	インド	9	95.9	101.0	IP4
27	5	不明	ジェネリック B	100	インド	9	91.6	98.5	IP7
28	5	不明	ジェネリック D	100	インド	9	92.4	99.2	IP4
29	6	不明	ジェネリック B	100	インド	9	96.4	96.2	IP7
30	6	不明	ジェネリック D	100	インド	9	96.9	98.6	IP4
31	8	不明	ジェネリック A	100	インド	7	100.2	99.7	IP4
32	8	不明	ジェネリック D	100	インド	9	95.2	100.5	IP4
33	9	不明	ジェネリック A	100	グルジア	7	97.0	101.1	IP4
34	9	不明	ジェネリック D	100	インド	9	95.4	98.0	IP4
35	10	不明	ジェネリック E	100	中国	14	157.3	56.1	IP9
36	11	不明	ジェネリック K	800	中国	3	7.2	4.4	IP3
37	12	不明	ジェネリック F	100	インド	5	95.4	89.1	IP7
38	12	不明	ジェネリック G	100	インド	1	94.7	101.7	IP4
39	12	不明	ジェネリック H	100	インド	1	94.0	98.5	IP4
40	12	不明	ジェネリック I	100	インド	10	93.8	98.7	IP4
41	12	不明	ジェネリック J	100	香港	12	91.7	99.0	IP7
42	17	不明	ジェネリック K	800	中国	3	13.0	4.6	IP8

※ サイト No. 4 からは製品を購入できなかった。

Table 7-2. シルデナフィル以外のピークの保持時間

Impurity profile	Retention time of impurities (minutes)												
	8.5	9.5	10.5	11.0	13.0 low	13.0 high	14.5	16.8 low	16.8 high	19.0	20.9	21.2	25.1
正規品							✓						
IP1							✓						
IP2													
IP3								✓					
IP4			✓	✓			✓						
IP5					✓		✓						
IP6			✓		✓								
IP7		✓					✓						
IP8	✓								✓	✓	✓		
IP9						✓						✓	✓

Table 7-3. 真正性と IP のクロス表

Authenticity	IP1	IP2	IP3	IP4	IP5	IP6	IP7	IP8	IP9
真正品 (n=4)	4	0	0	0	0	0	0	0	0
偽造品 (n=16)	0	6	1	3	2	4	0	0	0
真正性不明 (n=22)	0	0	1	14	0	0	5	1	1
Total	4	6	2	17	2	4	5	1	1

真正性不明品は全てジェネリックである。

数値はサンプル数を示す。

Table 7-4. 発送国と IP のクロス表

発送国	IP1 (n=4)			IP2 (n=6)			IP3 (n=2)			IP4 (n=17)			IP5 (n=2)			IP6 (n=4)			IP7 (n=5)			IP8 (n=1)			IP9 (n=1)		
	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U
アメリカ (n=1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インド (n=16)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
グルジア (n=3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
タイ (n=1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
香港 (n=10)	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
中国 (n=11)	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Total	4	0	0	0	6	0	0	1	1	0	3	14	0	2	0	0	4	0	0	0	5	0	0	1	0	0	1

G; Genuine (真正品), F; Falsified (偽造品), U; Unknown (真正性不明)

真正性不明品は全てジェネリックである。

数値はサンプル数を示す。

Table 7-5. 発送元会社または発送者と IP のクロス表

発送元会社または 発送者	IP1 (n=4)			IP2 (n=6)			IP3 (n=2)			IP4 (n=17)			IP5 (n=2)			IP6 (n=4)			IP7 (n=5)			IP8 (n=1)			IP9 (n=1)		
	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U	G	F	U
発送元 1 (n=3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発送元 2 (n=3)	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発送元 3 (n=2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
発送元 4 (n=1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発送元 5 (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
発送元 6 (n=2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発送元 7 (n=4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発送元 8 (n=5)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発送元 9 (n=8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
発送元 10 (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発送元 11 (n=1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発送元 12 (n=2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
発送元 13 (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発送元 14 (n=4)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
発送元 15 (n=3)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発送元 16 (n=1)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	4	0	0	0	6	0	0	1	1	0	3	14	0	2	0	0	4	0	0	0	5	0	0	1	0	0	1

G; Genuine（真正品）, F; Falsified（偽造品）, U; Unknown（真正性不明）

真正性不明品は全てジェネリックである。

数値はサンプル数を示す。

Figure

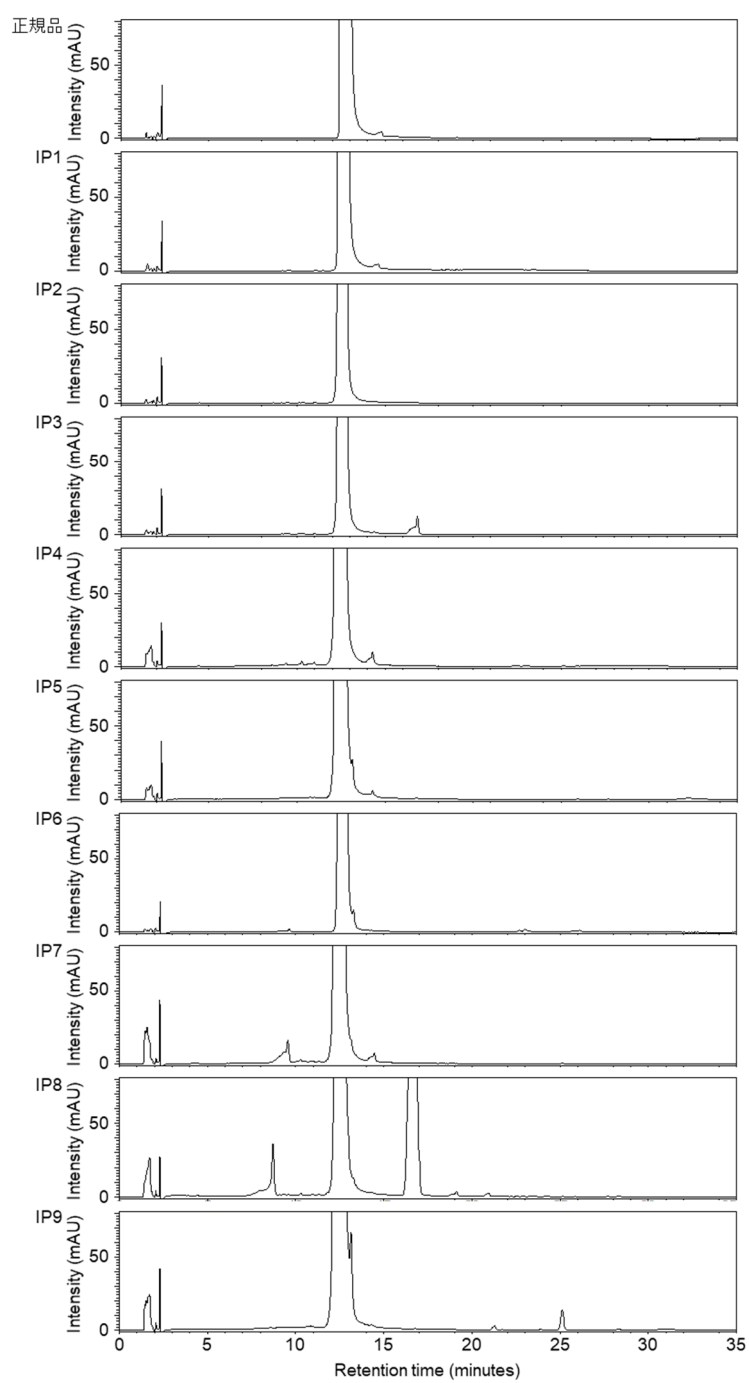


Figure 7-1. シルデナフィル製剤の不純物プロファイル



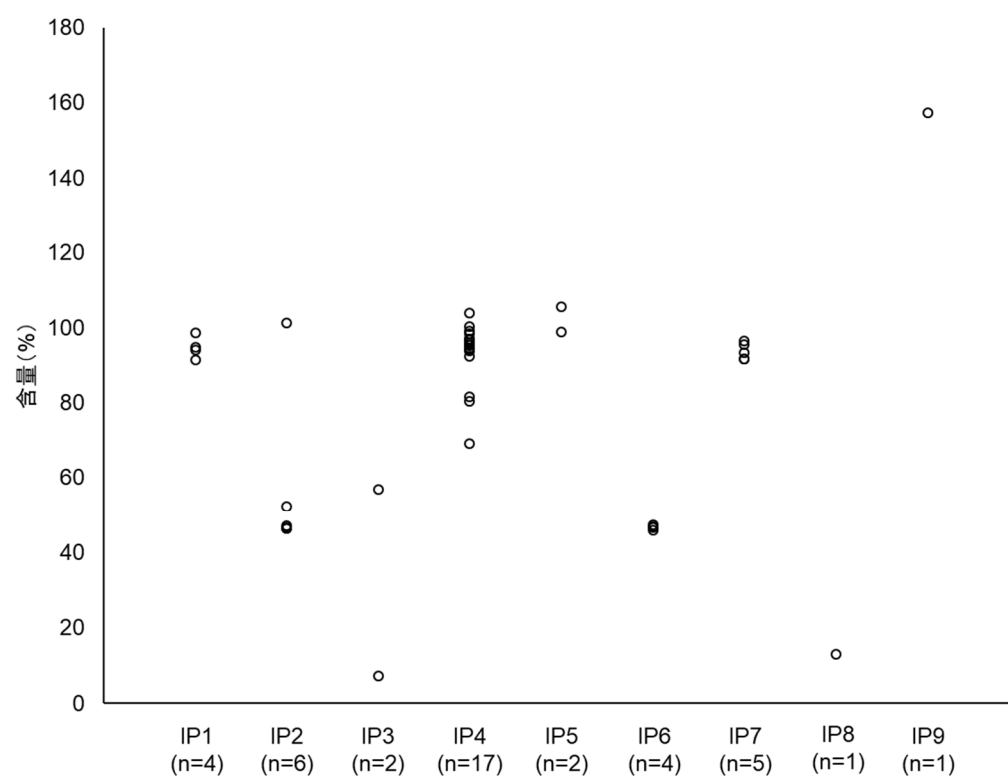


Figure 7-2. 各 IP におけるサンプルの API 含量

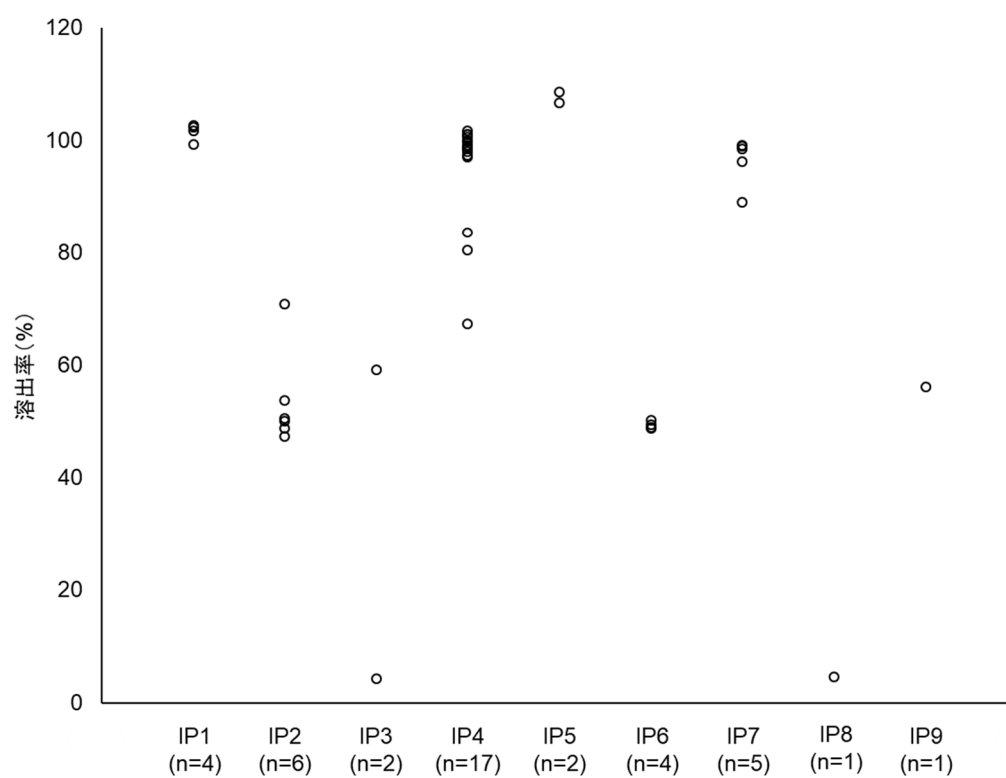


Figure 7-3. 各 IP におけるサンプルの溶出率

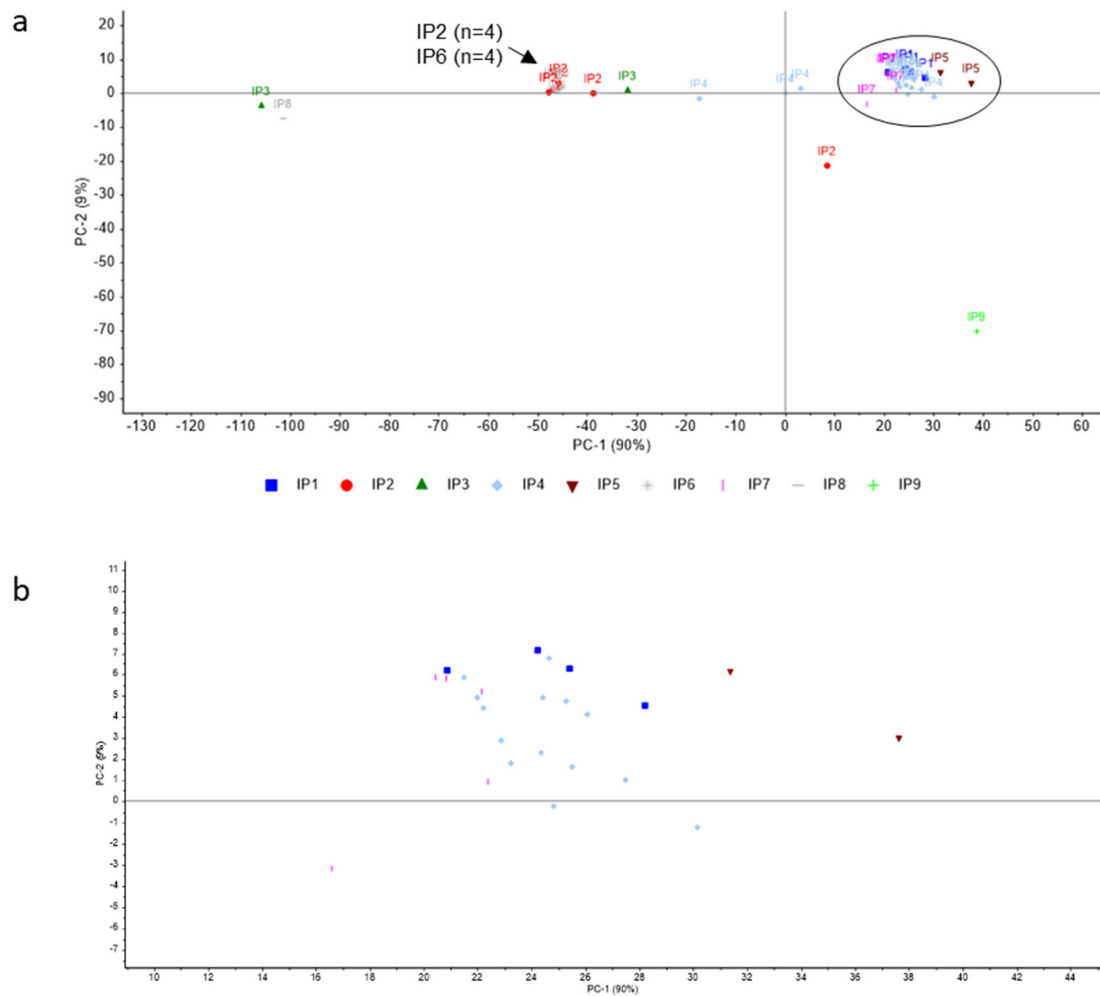


Figure 7-4. 発送元および品質に関する情報を用いた全サンプルの主成分分析の結果  
a) 全体の PCA スコアプロット, b) パネル a の PC-1 における約 10~45 付近のサンプルの集団の拡大

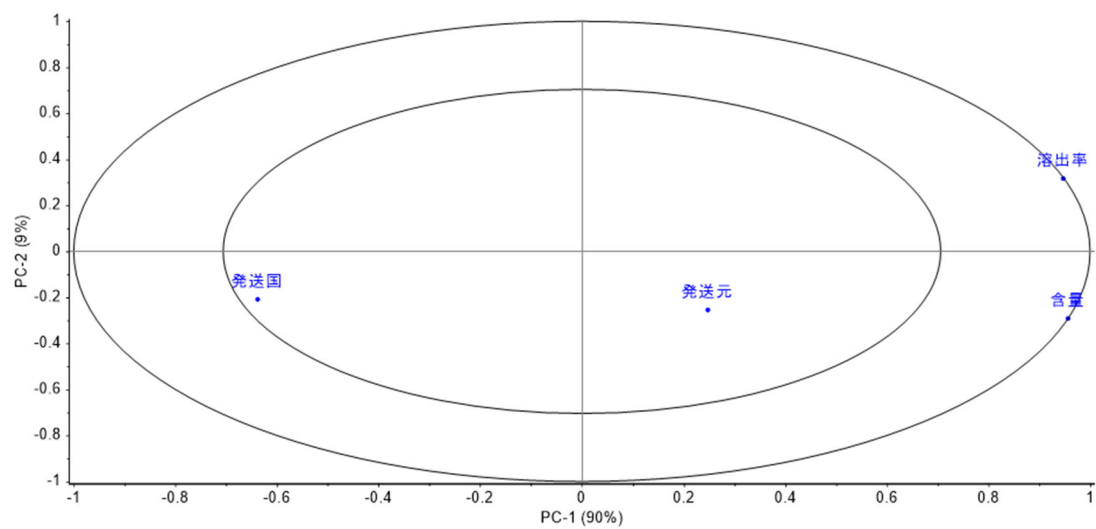


Figure 7-5. 発送元および品質に関する情報を用いた全サンプルの主成分分析におけるローディングプロット

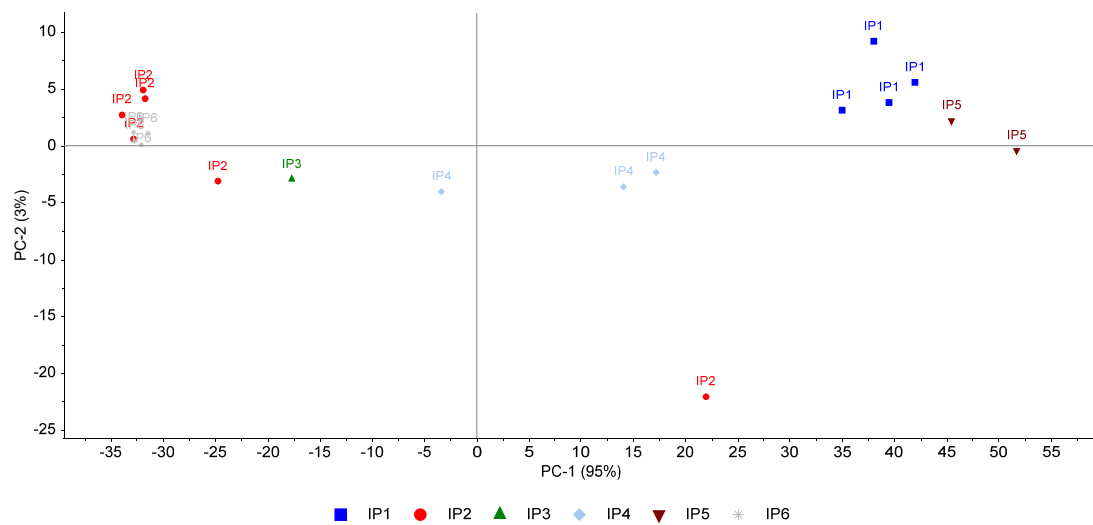


Figure 7-6. 発送元および品質に関する情報を用いたバイアグラの主成分分析の結果

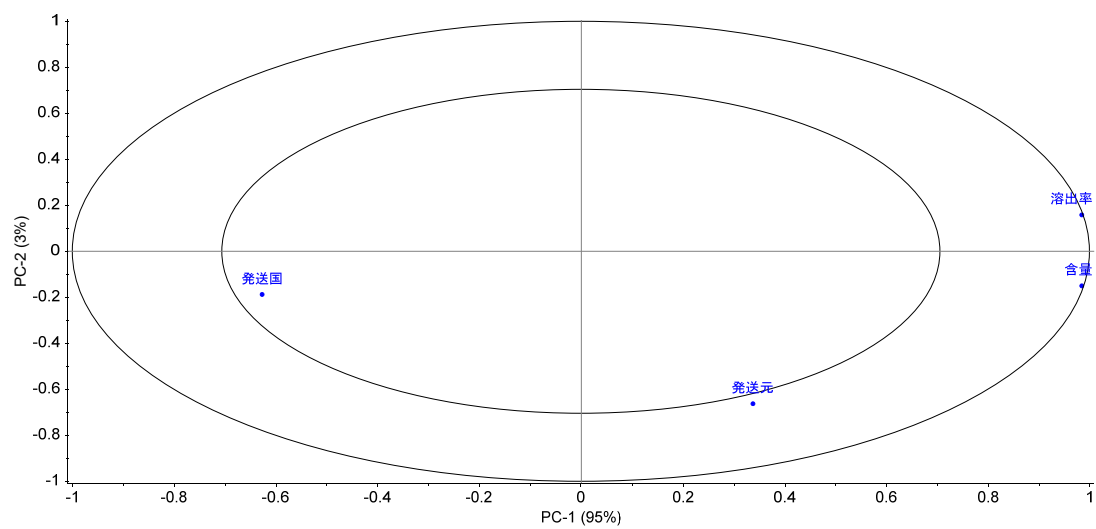


Figure 7-7. 発送元および品質に関する情報を用いたバイアグラの主成分分析におけるローディングプロット

## 総括

本研究では、インターネット上に流通する医薬品の品質調査と、偽造医薬品鑑別法の開発および迅速・簡便化を検討した。

第1章では、インターネットを介したシアリス錠の試買調査により、インターネット上には品質不良の偽造シアリス錠や、未承認規格のシアリス錠が流通していることが明らかとなった。偽造品は外観観察や分光分析などの非破壊的分析で検出可能であったが、品質試験では、偽造品において有効成分であるタダラフィルの含量過剰または不足、シルデナフィル（バイアグラの有効成分）の含有が認められ、品質上の問題が明らかとなった。第2章では、インターネットを介した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おり、誤った目的で製品を購入する危険性が示された。また入手したジフルカン錠のうち1製品がバイアグラ錠の有効成分であるシルデナフィルを含む偽造品であり、服用した場合消費者に健康被害が生じる可能性が示唆された。インターネットの普及により誰でも個人輸入を利用できる現在、個人輸入の危険性について消費者に更なる注意喚起が必要であると考えられた。第3章では、外観観察により個人輸入代行サイトや梱包上の郵便ラベルおよび医薬品の一次、二次包装上の表記や包装形態を調査した。個人輸入代行サイト上に、個人輸入または特定商取引法など規制関連の記載や、住所や連絡先の記載がないサイトからの購入を控えることは偽造品の入手の防止につながる可能性がある。また郵便ラベルの記載事項および製品の包装形態から、明らかに医薬品と異なるカテゴリーの税関申告表記や、バラやヒート包装の製品に偽造品が多い傾向があり、税関や消費者が偽造を疑うチェックポイントとなると考えられた。第4章では、個人輸入により入手したシアリス、レビトラ、バイアグラ、ジフルカンの真正品と偽造品を用いて、超小型ラマン散乱分光計を用いたラマン散乱分光分析の偽造鑑別における有用性を評価した。ラマン散乱分光分析では、前処理の必要がなく非破壊的にほとんどの偽造品を識別可能

であった。低価格かつコンパクトな超小型ラマン散乱分光計は、リソースが十分でない施設や LMICs など様々な場所での導入が期待でき、現場で使用可能なため PIC/S の全数受入検査にも対応可能な分析法として有用であると考えられた。また、ラマン散乱分光分析と PCA を併用することで、シアリスやレビトラでは正規品と偽造品が異なるだけでなく、偽造品間の違いにより偽造品をグルーピング可能であった。しかし、バイアグラでは正規品とスペクトルが類似する偽造品も存在し、スペクトルマッチングや目視での偽造鑑別の限界が示された。第 5 章では、ラマン散乱分光分析による偽造品検出のための判別分析法を検討した。PLS-DA による医薬品の識別はこれまでも報告されているが、実際に流通する偽造品を用いた判別分析の検討はほぼ報告がなく、本研究では、市場に流通する偽造品は偽造品間でのスペクトルのばらつきが大きいため PLS-DA で完全な偽造鑑別が困難であることが明らかとなった。一方で、超小型ラマン散乱分光計と SIMCA を組み合わせた偽造品鑑別法により全ての偽造品を検出可能であった。また、超小型ラマン散乱分光計は SERS 対応であるため注射剤などの液体サンプルへの応用も期待でき、錠剤以外の医薬品の検出にも役立つ可能性がある。第 6 章では、テラヘルツ波分光分析の錠剤の鑑別への応用可能性を評価した。テラヘルツ ATR 法では、全ての偽造品を識別することは難しく錠剤の懸濁条件が課題と考えられたが、新たな分析法として水に難溶性の一部の医薬品成分の偽造鑑別に役立つ可能性が示唆された。第 7 章では、不純物プロファイル分析により偽造品の起源および流通実態を調査した。真正品のみが正規品と同一の不純物プロファイルを示したことから、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、含量や溶出性に問題がなく品質試験では見抜けない偽造品であっても正規品と異なるプロファイルを示したことから、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。

偽造医薬品問題は地球規模で解決すべき課題であり、様々な規制や分析法が検討されてきた。本研究では、外観観察により分析装置を用いずに偽造品疑いを検出できる可能性が示唆され、テラヘルツ波分光分析では水に難溶性成分の検出は可能であると考えられたが、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。一方で、低価格でコンパクトな超小型ラマン散乱分光計と SIMCA を併用した偽造鑑別法により全ての偽造品を検出可能であったことから、現場で誰でも使用可能な非破壊的な偽造品検出法として、携帯型分光分析装置を用いたラマン散乱分光分析が有用であると考えられた。一方で、ラマン散乱分光分析はフィルムコーティング錠では API の検出に不向きであり、偽造品の API の定性定量や溶出性など品質の確認には HPLC による分析が必要であると考えられた。また、含量や溶出性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したことから、不純物プロファイル分析は時間と労力が必要であるもの、確実に偽造品を検出可能であることが示唆された。以上より、それぞれの分析法には利点、欠点があるため、目的に応じて適切な分析法を検討する必要があるが、迅速で簡便な偽造品検出の社会実装の観点から、今後 SIMCA を搭載した超小型ラマン散乱分光計を用いた偽造鑑別が LMICs での偽造品の蔓延や税関での偽造品の流入の抑止に貢献できると考えられる。

偽造医薬品の実態として、さらに巧妙な偽造品の出現と偽造品検出法の開発はたちごとであることから、偽造品鑑別法の開発および最新化に継続的に取り組まなければならない。本研究で示された正規品の品質やラマンスペクトル等の製剤的特徴の情報開示は製品の偽造につながる可能性は否定できないものの、偽造品検出技術の開発及び発展を公表することで、偽造品の生産の抑止につながると考えられる。また、医薬品の流通の規制が強化される中で、個人輸入による偽造品の流入の抑止だけでなく、医療機関での偽造医薬品鑑別システムの開発や導入も考えなければならない状況になりつつある。製造販売業者や卸売販売業者、医療従事者全てが、偽造医薬品に対する危機感や共



通の意識をもち品質管理に責任を持つ必要があり、特に医薬品は医療機関で薬剤師により交付されるため、薬剤師は偽造医薬品による被害から患者の守るための最後の砦としての責任を担っていることを意識して業務に取り組むことが期待される。

## 謝辞

シアリス錠の真正性調査ご協力いただきました日本イーライリリー株式会社および Eli Lilly and Company の皆様、ジフルカン錠の正規品および偽造品の提供と真正性調査にご協力いただきましたファイザー株式会社 セキュリティー・オフィス/グローバル・セキュリティ池田哲也様に心より感謝申し上げます。色差測定にご協力くださいましたシヤチハタ株式会社、近赤外分光分析にご協力くださいました株式会社エス・ティ・ジャパン、テラヘルツ波分光分析にご協力くださいました浜松ホトニクス株式会社のみなさまに厚く御礼申し上げます。トリプル・レーザラマン分光測定装置を用いたラマン散乱分光分析は文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム事業（分子・物質合成）の支援により北陸先端科学技術大学院大学で実施された。

シアリスの錠は平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金「地球規模保健課題推進研究事業地球規模の模造薬（カウンターフィット薬）蔓延に対する規制と健康影響に関する調査研究」、レビトラ錠は平成 27 年度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」、バイアグラ錠は平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業「地球規模の模造薬（カウンターフィット薬）蔓延に対する規制と健康影響に関する調査研究」、ジフルカン錠は平成 26 年度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」の助成を受けて入手したものである。シアリス錠の分光分析と定性定量分析は、JSPS 科研費 26870220 の助成を受けて行われた。外観観察による偽造医薬品検出は、令和 2 年度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「国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究」の一環として実施された。超小型ラマン散乱分光計による偽造医薬品検出およびラマン散乱分光分析による

偽造医薬品検出のための判別分析法の検討は、公益財団法人澁谷学術文化スポーツ振興財団の助成を受けて行われた。

本研究を遂行するにあたり、ご指導を賜りました金沢大学医薬保健学総合研究科旧国際保健薬学研究室 木村和子教授（現 メディクウォリティセキュリティ講座金沢大学名誉教授）、坪井宏仁准教授（現 臨床薬学研究室）、吉田直子助教（現 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）に謹んで感謝の意を表します。

2021 年 1 月

## 引用文献

- Abraham. Savitzky and M. J. E. Golay. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. *Anal. Chem.* 1964, 36, 8, 1627–1639. <https://doi.org/10.1021/ac60214a047>
- Amendola L, Firmani P, Marini F, Bucci R, Marini F, Biancolillo A. Authentication of Sorrento Walnuts by NIR Spectroscopy Coupled with Different Chemometric Classification Strategies. *Appl. Sci.* 2020;10(11):4003. doi:10.3390/app10114003
- Basati Z, Jamshidi B, Rasekh M, Abbaspour-Gilandeh Y. Detection of sunn pest-damaged wheat samples using visible/near-infrared spectroscopy based on pattern recognition. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2018 Oct 5;203:308-314. doi: 10.1016/j.saa.2018.05.123.
- Berrueta LA, Alonso-Salces RM, Héberger K. Supervised pattern recognition in food analysis. *J Chromatogr A.* 2007 Jul 27;1158(1-2):196-214. doi: 10.1016/j.chroma.2007.05.024.
- Boiret M, Gorretta N, Ginot YM, Roger JM. An iterative approach for compound detection in an unknown pharmaceutical drug product: Application on Raman microscopy. *J Pharm Biomed Anal.* 2016 Feb 20;120:342-51. doi: 10.1016/j.jpba.2015.12.038.
- Candolfi A, De Maesschalck R, Massart DL, Hailey PA, Harrington AC. Identification of pharmaceutical excipients using NIR spectroscopy and SIMCA. *J Pharm Biomed Anal.* 1999 May;19(6):923-35. doi: 10.1016/s0731-7085(98)00234-9.
- Ciza PH, Sacré PY, Waffo C, Coïc L, Avohou H, Mbinze JK, Ngono R, Marini RD, Hubert P, Ziemons E. Comparing the qualitative performances of handheld NIR and Ramanspectrophotometers for the detection of falsified pharmaceutical products. *Talanta.* 2019 Sep 1;202:469-478. doi: 10.1016/j.talanta.2019.04.049.
- Coïc L, Sacré PY, Dispas A, Dumont E, Horne J, De Bleue C, Fillet M, Hubert P, Ziemons E. Evaluation of the analytical performances of two Raman handheld spectrophotometers for pharmaceutical solid dosage form quantitation. *Talanta.* 2020 Jul 1;214:120888. doi: 10.1016/j.talanta.2020.120888
- Coïc L, Sacré PY, Dispas A, Sakira AK, Fillet M, Marini RD, Hubert P, Ziemons E. Comparison of hyperspectral imaging techniques for the elucidation of falsified medicines composition. *Talanta.* 2019 Jun 1;198:457-463. doi: 10.1016/j.talanta.2019.02.032
- Coomans D, Broeckaert I, Derde MP, Tassin A, Massart DL, Wold S. Use of a microcomputer for the definition of multivariate confidence regions in medical diagnosis based on clinical laboratory profiles. *Comput Biomed Res.* 1984 Feb;17(1):1-14. doi: 10.1016/0010-4809(84)90002-8.

- Correia RM, Tosato F, Domingos E, Rodrigues RRT, Aquino LFM, Filgueiras PR, Lacerda V Jr, Romão W. Portable near infrared spectroscopy applied to quality control of Brazilian coffee. *Talanta*. 2018 Jan 1;176:59-68. doi: 10.1016/j.talanta.2017.08.009
- Custers D, Krakowska B, De Beer JO, Courselle P, Daszykowski M, Apers S, Deconinck E. Chromatographic impurity fingerprinting of genuine and counterfeit Cialis as a means to compare the discriminating ability of PDA and MS detection. *Talanta*. 2016;146:540-8. doi: 10.1016/j.talanta.2015.09.029.
- Davis CB, Busch KW, Rabbe DH, Busch MA, Lusk JR. Rapid, Non-Destructive, Textile Classification Using SIMCA on Diffuse Near-Infrared Reflectance Spectra. *Journal of Modern Physics*. 2015;6(6):711-718. doi: 10.4236/jmp.2015.66076.
- Deconinck E. Trends in the analysis of falsified and illegal medicines. *Talanta*. 2019 Oct 1;203:328-329. doi: 10.1016/j.talanta.2019.05.074
- Deidda R, Sacré PY, Clavaud M, Coïc L, Avohou H, Hubert P, Ziemons E. Vibrational spectroscopy in analysis of pharmaceuticals: Critical review of innovative portable and handheld NIR and Raman spectrophotometers. *Trends Analyt Chem*. 2019;114:251-259. doi.org/10.1016/j.trac.2019.02.035
- Duca D, Mancini M, Rossini G, Mengarelli C, Foppa Pedretti E, Toscano G, Pizzi A. Soft Independent Modelling of Class Analogy applied to infrared spectroscopy for rapid discrimination between hardwood and softwood. *Energy*. 2016 December; 117(1); 251-258. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2016.10.092>
- Dégardin K, Guillemain A, Roggo Y. Comprehensive Study of a Handheld Raman Spectrometer for the Analysis of Counterfeits of Solid-Dosage Form Medicines. *Journal of Spectroscopy*. 2017, 13, doi.org/10.1155/2017/3154035
- Dégardin K, Guillemain A, Viegas Guerreiro N, Roggo Y. Near infrared spectroscopy for counterfeit detection using a large database of pharmaceutical tablets. *J Pharm Biomed Anal*. 2016 Sep 5;128:89-97. doi: 10.1016/j.jpba.2016.05.004.
- de Almeida MR, Correa DN, Rocha WFC, Rocha WFC, Scafì, FJO, Poppi RJ. Discrimination between authentic and counterfeit banknotes using Raman spectroscopy and PLS-DA with uncertainty estimation. *Microchem J*. 2013;109:170-177. doi:10.1016/j.microc.2012.03.006
- de Peinder P, Vredenburg MJ, Visser T, de Kaste D. Detection of Lipitor counterfeits: a comparison of NIR and Raman spectroscopy in combination with chemometrics. *J Pharm Biomed Anal*. 2008 Aug 5;47(4-5):688-94. doi: 10.1016/j.jpba.2008.02.016.
- de Veij M, Deneckere A, Vandenabeele P, de Kaste D, Moens L. Detection of counterfeit Viagra with Raman spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal*. 2008a Jan 22;46(2):303-309. doi: 10.1016/j.jpba.2007.10.021.

- de Veij M, Vandenabeele P, Moens L. Detection of counterfeit erectile dysfunction drugs with Raman spectroscopy. *Spectroscopy Europe*. 2008b ;20(3):7-10
- de Veij M, Vandenabeele P, De Beer T, Remon JP, Moens L. Reference database of Raman spectra of pharmaceutical excipients. *Journal of Raman Spectroscopy* 2009;40:297-307. doi.org/10.1002/jrs.2125.
- Farquharson S. Pharmaceutical Applications of Raman Spectroscopy. 2014.
- Guillemain A, Dégardin K, Roggo Y. Performance of NIR handheld spectrometers for the detection of counterfeit tablets. *Talanta*. 2017, 165, 632-640. doi.org/10.1016/j.talanta.2016.12.063.
- Hajjou M, Qin Y, Bradby S, Bempong D, Lukulay P. Assessment of the performance of a handheld Raman device for potential use as a screening tool in evaluating medicines quality. *J Pharm Biomed Anal*. 2013 Feb 23;74:47-55. doi: 10.1016/j.jpba.2012.09.016.
- Hattori Y, Seko Y, Peerapattana J, Otsuka K, Sakamoto T, Otsuka M. Rapid identification of oral solid dosage forms of counterfeit pharmaceuticals by discrimination using near-infrared spectroscopy. *Biomed Mater Eng*. 2018;29(1):1-14. doi: 10.3233/BME-171708.
- He H, Sun DW, Pu H, Chen L, Lin L. Applications of Raman spectroscopic techniques for quality and safety evaluation of milk: A review of recent developments. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(5):770-793. doi: 10.1080/10408398.2018.1528436.
- Hespanhol MC, Pasquini C, Maldaner AO. Evaluation of a low-cost portable near-infrared spectrophotometer for in situ cocaine profiling. *Talanta*. 2019 Aug 1;200:553-561. doi: 10.1016/j.talanta.2019.03.091.
- Huazhou C, Qiqing S, Guoqiang T, Quanxi F, Liang L. The Combined Optimization of Savitzky-Golay Smoothing and Multiplicative Scatter Correction for FT-NIR PLS Models. *ISRN Spectroscopy*. 9, (2013). https://doi.org/10.1155/2013/642190
- Kakio T, Nagase H, Takaoka T, Yoshida N, Hirakawa J, Macha S, Hiroshima T, Ikeda Y, Tsuboi H, Kimura K. Survey to Identify Substandard and Falsified Tablets in Several Asian Countries with Pharmacopeial Quality Control Tests and Principal Component Analysis of Handheld Raman Spectroscopy. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Jun;98(6):1643-1652. doi: 10.4269/ajtmh.17-0553.
- Kakio T, Yoshida N, Macha S, Moriguchi K, Hiroshima T, Ikeda Y, Tsuboi H, Kimura K. Classification and Visualization of Physical and Chemical Properties of Falsified Medicines with Handheld Raman Spectroscopy and X-Ray Computed Tomography. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Sep;97(3):684-689. doi: 10.4269/ajtmh.16-0971.
- Kasemsumran S, Thanapase W, Kiatsoonthon A. Feasibility of near-infrared spectroscopy to detect and to quantify adulterants in cow milk. *Anal Sci*. 2007 Jul;23(7):907-10. doi: 10.2116/analsci.23.907.

- Kast RE, Serhatkulu GK, Cao A, Pandya AK, Dai H, Thakur JS, Naik VM, Naik R, Klein MD, Auner GW, Rabah R. Raman spectroscopy can differentiate malignant tumors from normal breast tissue and detect early neoplastic changes in a mouse model. *Biopolymers*. 2008 Mar;89(3):235-41. doi: 10.1002/bip.20899.
- Kelesidis T and Falagas ME. Substandard/counterfeit antimicrobial drugs. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):443–64.
- 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 study. *BMJ Open*. 2012 May 11;2(3):e000854. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000854.
- Khodabakhshian R, Abbaspour-Fard MH. Pattern recognition-based Raman spectroscopy for non-destructive detection of pomegranates during maturity, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2020 Apr 15;231:118127. doi: 10.1016/j.saa.2020.118127.
- Krakowska B, Custers D, Deconinck E, Daszykowski M. The Monte Carlo validation framework for the discriminant partial least squares model extended with variable selection methods applied to authenticity studies of Viagra based on chromatographic impurity profiles. *Analyst*. 2016 Feb 7;141(3):1060-70. doi: 10.1039/c5an01656h.
- Kudelski A. Analytical applications of Raman spectroscopy. *Talanta*. 2008 Jun 30;76(1):1-8. doi: 10.1016/j.talanta.2008.02.042.
- Kwok K and Taylor LS. Analysis of counterfeit Cialis<sup>®</sup> tablets using Raman microscopy and multivariate curve resolution. *J Pharm Biomed Anal*. 2012 Jul;66:126-35. doi: 10.1016/j.jpba.2012.03.026.
- Lee KS, Yee SM, Zaidi STR, Patel RP, Yang Q, Al-Worafi YM, Ming LC. Combating Sale of Counterfeit and Falsified Medicines Online: A Losing Battle. *Front Pharmacol*. 2017 May 16;8:268. doi: 10.3389/fphar.2017.00268.
- Li B, Wang H, Zhao Q, Ouyang J, Wu Y. Rapid detection of authenticity and adulteration of walnut oil by FTIR and fluorescence spectroscopy: a comparative study. *Food Chem*. 2015 Aug 15;181:25-30. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.02.079.
- Li P, Du G, Cai W, Shao X. Rapid and nondestructive analysis of pharmaceutical products using near-infrared diffuse reflectance spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal*. 2012 Nov;70:288-94. doi: 10.1016/j.jpba.2012.07.013.
- Li Y, Kong D, Wu H. Comprehensive chemical analysis of the flower buds of five *Lonicera* species by ATR-FTIR, HPLC-DAD, and chemometric methods. *Rev Bras Farmacogn*. 2018 Sep-Oct;28(5): 533-541. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.06.007>
- Lim JG, Kim GY, Moh CY, Oh KM, Kim GS, Yoo HC, Ham HH, Kim YT, Kim SM, Kim MS. Rapid and Nondestructive Discrimination of *Fusarium Asiaticum* and *Fusarium*

- Graminearum in Hulled Barley (*Hordeum vulgare* L.) Using Near-Infrared Spectroscopy. *J. of Biosystems Eng.* 2017;42(4):301-313. <https://doi.org/10.5307/JBE.2017.42.4.301>
- Mansouri MA, Sacré PY, Coïc L, De Bleye C, Dumont E, Bouklouze A, Hubert P, Marini RD, Ziemons E. Quantitation of active pharmaceutical ingredient through the packaging using Raman handheld spectrophotometers: A comparison study. *Talanta*. 2020 Jan 15;207:120306. doi: 10.1016/j.talanta.2019.120306.
- Mazurek S, Szostak R, Czaja T, Zachwieja A. Analysis of milk by FT-Raman spectroscopy. *Talanta*. 2015 Jun 1;138:285-289. doi: 10.1016/j.talanta.2015.03.024.
- Mbinze JK, Sacré PY, Yemoa A, Mavar Tayey Mbay J, Habyalimana V, Kalenda N, Hubert P, Marini RD, Ziemons E. Development, validation and comparison of NIR and Raman methods for the identification and assay of poor-quality oral quinine drops. *J Pharm Biomed Anal*. 2015;111:21-7. doi: 10.1016/j.jpba.2015.02.049.
- Mees C, Souard F, Delporte C, Deconinck E, Stoffelen P, Stévigny C, Kauffmann JM, De Braekeleer K. Identification of coffee leaves using FT-NIR spectroscopy and SIMCA. *Talanta*. 2018 Jan 15;177:4-11. doi: 10.1016/j.talanta.2017.09.056
- Mueller D, Ferrão MF, Marder L, da Costa AB, Schneider Rde C. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and multivariate analysis for identification of different vegetable oils used in biodiesel production. *Sensors (Basel)*. 2013 Mar 28;13(4):4258-71. doi: 10.3390/s130404258.
- Nagy B, Farkas A, Borbás E, Vass P, Nagy ZK, Marosi G. Raman Spectroscopy for Process Analytical Technologies of Pharmaceutical Secondary Manufacturing. *AAPS PharmSciTech*. 2018 Dec 17;20(1):1. doi: 10.1208/s12249-018-1201-2.
- Nieuwoudt MK, Holroyd SE, McGoverin CM, Simpson MC, Williams DE. Raman spectroscopy as an effective screening method for detecting adulteration of milk with small nitrogen-rich molecules and sucrose. *J Dairy Sci*. 2016 Apr;99(4):2520-2536. doi: 10.3168/jds.2015-10342.
- Petersen A, Held N, Heide L. Surveillance for falsified and substandard medicines in Africa and Asia by local organizations using the low-cost GPHF Minilab. *PLoS One*. 2017, 12(9), e0184165. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184165>
- Ramli S, Talib RA, Rahman RA, Zainuddin N, Othman SH, Rashid NM. Detection of Lard in Ink Extracted from Printed Food Packaging Using Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Multivariate. Analysis. *Journal of Spectroscopy*. 2015;502340:6. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/502340>
- Rebiere H, Martin M, Ghyselinck C, Bonnet PA, Brenier C. Raman chemical imaging for spectroscopic screening and direct quantification of falsified drugs. *J Pharm Biomed Anal*. 2018 Jan 30;148:316-323. doi: 10.1016/j.jpba.2017.10.005.



- Ricci C, Nyadong L, Yang F, Fernandez FM, Brown CD, Newton PN, Kazarian SG. Assessment of hand-held Raman instrumentation for in situ screening for potentially counterfeit artesunate antimalarial tablets by FT-Raman spectroscopy and direct ionization mass spectrometry. *Anal Chim Acta*. 2008 Aug 15;623(2):178-86. doi: 10.1016/j.aca.2008.06.007.
- Rodionova OY, Titova AV, Demkin NA, Balyklova KS, Pomerantsev AL. Qualitative and quantitative analysis of counterfeit fluconazole capsules: A non-invasive approach using NIR spectroscopy and chemometrics. *Talanta*. 2019;195:662–667.a
- Rodionova OY, Titova AV, Balyklova KS, Pomerantsev AL. Detection of counterfeit and substandard tablets using non-invasive NIR and chemometrics - A conceptual framework for a big screening system. *Talanta*. 2019 Dec 1;205:120150. doi: 10.1016/j.talanta.2019.120150.b
- Rodomonte AL, Gaudiano MC, Antoniella E, Lucente D, Crusco V, Bartolomei M, Bertocchi P, Manna L, Valvo L, Alhaique F, Muleri N. Counterfeit drugs detection by measurement of tablets and secondary packaging colour. *J Pharm Biomed Anal*. 2010 Oct 10;53(2):215-20. doi: 10.1016/j.jpba.2010.03.044.
- Roggo Y, Degardin K, Margot P. Identification of pharmaceutical tablets by Raman spectroscopy and chemometrics. *Talanta*. 2010 May 15;81(3):988-95. doi: 10.1016/j.talanta.2010.01.046.
- Roth S, Khetrpal S, Ball D. Portable Screening Devices for Medicine Quality: Putting Power into the Hands of Regulators in Low-Resource Settings. Asian Development Bank. ADB BRIEFS NO. 101. 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.22617/BRF189611-2>
- SHIMADZU CORPORATION. 近赤外分光法とラマン分光法による原材料の確認試験、FTIR TALK LETTER vol.20. 2013
- Sacré PY, Deconinck E, De Beer T, Courselle P, Vancauwenberghe R, Chiap P, Crommen J, De Beer JO. Comparison and combination of spectroscopic techniques for the detection of counterfeit medicines. *J Pharm Biomed Anal*. 2010 Nov 2;53(3):445-53. doi: 10.1016/j.jpba.2010.05.012.
- Sacré PY, Deconinck E, Sacerens L, De Beer T, Courselle P, Vancauwenberghe R, Chiap P, Crommen J, De Beer JO. Detection of counterfeit Viagra® by Raman microspectroscopy imaging and multivariate analysis. *J Pharm Biomed Anal*. 2011a Sep 10;56(2):454-61. doi: 10.1016/j.jpba.2011.05.042.
- Sacré PY, Deconinck E, Daszykowski M, Courselle P, Vancauwenberghe R, Chiap P, Crommen J, De Beer JO. Impurity fingerprints for the identification of counterfeit medicines--a feasibility study. *Anal Chim Acta*. 2011b Sep 9;701(2):224-31. doi: 10.1016/j.aca.2011.05.041.

- Sanada T, Yoshida N, Matsushita R, Kimura K, Tsuboi H. Falsified tadalafil tablets distributed in Japan via the internet. *Forensic Sci Int*. 2020a Feb;307:110143. doi: 10.1016/j.forsciint.2020.110143.
- Sanada T, Yoshida N, Kimura K, Tsuboi H. Discrimination of falsified erectile dysfunction medicines by use of an ultra-compact Raman scattering spectrometer. *Pharmacy (Basel)*. 2020b Dec 24;9(1):E3. doi: 10.3390/pharmacy9010003. b
- Sanchez L, Pant S, Xing Z, Mandadi K, Kurouski D. Rapid and noninvasive diagnostics of Huanglongbing and nutrient deficits on citrus trees with a handheld Raman spectrometer. *Anal Bioanal Chem*. 2019 May;411(14):3125-3133. doi: 10.1007/s00216-019-01776-4.
- Sandalinas C, Ruiz-Moreno S, Lo'pez-Gil A, Miralles J. Experimental confirmation by Raman spectroscopy of aPb–Sn–Sb triple oxide yellow pigment in sixteenth-century Italian pottery. *J Raman Spectrosc*. 2006; 37: 1146–1153. doi.org/10.1002/jrs.1580.
- Sovány T, Nikowitz K, Regdon G Jr., Kása P Jr, Pintye-Hódi K. Raman spectroscopic investigation of film thickness. *Polym Test*. 2009;28(7):770-772. doi.org/10.1016/j.polymertesting.2009.05.001
- Streit R. The Herceptin® case : A case of falsification of medicinal products to a greater extent. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017 Nov;60(11):1203-1207. doi: 10.1007/s00103-017-2622-x
- Strother T. NIR and Raman: Complementary Techniques for Raw Material Identification, Thermo Fisher Scientific, Technical Note: 51768. 2009.
- Sulaf Assi. Evaluating Handheld Spectroscopic Techniques For Identifying Counterfeit Branded And Generic Medicines Worldwide. 2016.
- Takahashi N, Tsuboi H, Yoshida N, Tanimoto T, Khan MH, Kimura K. Investigation Into the Antinfluenza Agent Oseltamivir Distributed via the Internet in Japan. *Ther Innov Regul Sci*. 2013 Nov;47(6):699-705. doi: 10.1177/2168479013500966
- Takebe G, Kawada Y, Akiyama K, Takahashi H, Takamoto H, Hiramatsu M. Evaluation of drug crystallinity in aqueous suspension using terahertz time-domain attenuated total reflection spectroscopy. *J Pharm Sci*. 2013 Nov;102(11):4065-71. doi: 10.1002/jps.23716.
- Teichman, PG. Helping Your Patients Avoid Counterfeit Medicines, Four simple steps will help safeguard patients from this growing threat to their pocketbooks and their health. *Fam Pract Manag*. 2007;14(3):33–35.
- Teixeira Dos Santos CA, Páscoa RNMI, Porto PALS, Cerdeira AL, González-Sáiz JM, Pizarro C, Lopes JA. Raman spectroscopy for wine analyses: A comparison with near and mid

- infrared spectroscopy. *Talanta*. 2018 Aug 15;186:306-314. doi: 10.1016/j.talanta.2018.04.075
- Trygg J, Holmes E, Lundstedt T. Chemometrics in metabonomics. *J Proteome Res*. 2007 Feb;6(2):469-79. doi: 10.1021/pr060594q.
- Tuschel D. Selecting an Excitation Wavelength for Raman Spectroscopy. *Spectroscopy*. Posted with permission from the March 2016 issue of Spectroscopy.
- U.S. Pharmacopeial Convention. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 37 - NF 32, Volume 3, 2014: 4821-4825
- U.S. Pharmacopeial Convention. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 37 - NF 32, Volume 2, 2014: 3000-3001.
- Visser BJ, de Vries SG, Bache EB, Meerveld-Gerrits J, Kroon D, Boersma J, Agnandji ST, van Vugt M, Grobusch MP. The diagnostic accuracy of the hand-held Raman spectrometer for the identification of anti-malarial drugs. *Malar J*. 2016 Mar 15;15:160. doi: 10.1186/s12936-016-1212-y.
- Vredenburg MJ, Blok-Tip L, Hoogerbrugge R, Barends DM, de Kaste D. Screening suspected counterfeit Viagra and imitations of Viagra with near-infrared spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal*. 2006 Mar 3;40(4):840-9. doi: 10.1016/j.jpba.2005.07.048.
- Wang W, Keller MD, Baughman T, Wilson BK. Evaluating Low-Cost Optical Spectrometers for the Detection of Simulated Substandard and Falsified Medicines. *Appl Spectrosc*. 2020 Mar;74(3):323-333. doi: 10.1177/0003702819877422.
- Witkowski MR. The use of Raman spectroscopy in the detection of counterfeit and adulterated pharmaceutical products. *American Pharmaceutical Review*. 2005;8:56-62.
- World Health Organization. Growing threat from counterfeit medicines. *Bulletin of the World Health Organization*. Past issues, Volume 88, April 2010, 241-320
- World Health Organization. Assembly document A70/23, Appendix 3 to Annex. 2017a
- World Health Organization. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products, Reports and Executive summary. November 2017b.
- World Health Organization. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products. Essential medicines and health products. November 2017c, 77
- World Health Organization. Substandard and falsified medical products. Fact sheets. 31 January 2018

World Health Organization. The WHO Member State Mechanism on Substandard and Falsified Medical Products. 24 June 2020a

World Health Organization. Falsified chloroquine products circulating in the WHO region of Africa. Medical Product Alert N°4/2020. April 2020b

Yabré M, Ferey L, Sakira AK, Bonmatin C, Fauré C, Somé TI, Gaudin K. Green Analytical Methods of Antimalarial Artemether-Lumefantrine Analysis for Falsification Detection Using a Low-Cost Handled NIR Spectrometer with DD-SIMCA and Drug Quantification by HPLC. *Molecules*. 2020 Jul 27;25(15):3397. doi: 10.3390/molecules25153397.

Yip WL, Soosainather TC, Dyrstad K, Sande SA. Classification of structurally related commercial contrast media by near infrared spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal*. 2014 Mar;90:148-60. doi: 10.1016/j.jpba.2013.11.033.

Yoshida N, Numano M, Nagasaka Y, Ueda K, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K. Study on health hazards through medicines purchased on the Internet: a cross-sectional investigation of the quality of anti-obesity medicines containing crude drugs as active ingredients. *BMC Complement Altern Med*. 2015 Dec 4;15(1):430. doi: 10.1186/s12906-015-0955-2.

Zhu S, Yoshida N, Kimura K, Matsushita R, Tsuboi H, Falsified vardenafil tablets available online, *J Pharm Biomed Anal*. 2020 Jan 5;177:112872. doi: 10.1016/j.jpba.2019.112872

相島鐵郎、近赤外分光法におけるケモメトリックスの利用、*Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi*. 1991;38:166-174

荒金知宏、金谷健史、武縄勝浩、森尚之、難波博一、三津本充、佐々木啓介、近赤外分光法による鶏腹腔内脂肪量の予測技術の検討、岡山県総合畜産センター研究報告 第 18 号、2009:46-50

出雲博子、比良野圭太、中川朋子、門伝昌巳、百瀬葉子、衛藤光、根本憲一、偽造シアリス®（タダラフィル）により重篤な低血糖症を来した一例、日本糖尿病学会誌、2011;54 (12):906-909

尾崎幸洋、光分光法による食品の非破壊分析ー近赤外，中赤外，ラマン分光法の比較ー、*Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*. 1998;45:703-709.

香取典子、PIC/S 加盟と医薬品品質システム、*Bull. Natl Inst. Health Sci*. 2014;132:22-35

菅間幸司、金子弘昌、船津公人、高精度な Near-Infrared Spectroscopy モデル構築を目指した新規スペクトル解析手法の開発、*Journal of Computer Aided Chemistry*. 2014;15:1-9

- 木村和子, 谷本剛, 赤沢学, 坪井宏仁, 吉田直子, 厚生労働省科学研究成果、地球規模の模造薬（カウンターフィット薬）蔓延に対する規制と健康影響に関する調査研究、2011;38-59
- 木村和子, 谷本剛, 坪井宏仁, 吉田直子, 松永歩美, 厚生労働省科学研究成果、地球規模の模造薬（カウンターフィット薬）蔓延に対する規制と健康影響に関する調査研究、2012;68-74
- 木村和子, 谷本剛, 坪井宏仁, 吉田直子, 厚生労働省科学研究成果、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、2016;157-173
- 黒木信一郎, 非破壊評価に不可欠な検量モデル作成のノウハウ、食器と容器 59、2018;90-97
- 郷式徹、クロス集計表に対する統計分析の手法、*THE JAPANESE JOURNAL OF PSYCHOLOGICAL SCIENCE*. 2018;28(2):56-66
- 厚生労働省、鎮痒消炎薬の規格及び試験方法、2012a, 14-15
- 厚生労働省、PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について、別紙 (7) Annex 8、平成 24 年 2 月 (2012b)
- 厚生労働省、「ハーボニー配合錠」偽造品流通事案と国の偽造医薬品対策について、医薬品・医療機器等安全性情報 No.350、2018
- 小金澤望, 鎌倉浩之, 最所和宏, 合田幸広, 武口裕, 水嶋好清, 三觜雄、平成 22 年度健康食品買上げ検査結果について、札幌市衛研年報、2011;38:42-47
- 坂本知昭、赤外・ラマンスペクトル測定法、株式会社 じほう、2019:172-184
- 佐藤大作、偽造医薬品問題—日本と海外—、*YAKUGAKU ZASSHI*. 2014;134:213-222
- 下山昌彦、近赤外分光とラマン分光におけるケモメトリックスの応用、日本赤外線学会誌、1998;8:18-26
- 正札研一, 荒金克己, 猪狩康孝, 松本欣也, 伊藤和也、製薬企業における偽造医薬品対策、*YAKUGAKU ZASSHI*、2014;134(2):203-211.  
<https://doi.org/10.1248/yakushi.13-00230-2>
- 鈴木晴, 大谷知行、テラヘルツ分光法を用いた分子固体の物性研究、*Netsu Sokutei*. 2018;45(3):112-118

高木秀明, 蒔田雄太、ラマン分光分析法による妨害成分の検討ー油彩画用無機顔料を中心にー、文化財情報学研究、2013;10:35-43

建部 巖、テラヘルツ分光法による薬物の結晶性評価 ～ATR 法を中心に～、薬剤学、2013;73(1):14-18

独立行政法人医薬品医療機器総合機構、ICH-Q7 GMP（医薬品の製造管理および品質管理に関する基準）、原薬 GMP ガイドライン

西澤潤一, 須藤建, 佐々木哲朗、「テラヘルツ波に関する基礎研究」研究報告、*JR East technical review*. 2007;19:50-59

吉村季織, 高柳 正夫、Microsoft Excel を用いたケモメトリクス計算 (5)、*J. Comput. Chem. Jpn.* 2012;11:149-158

# **Annex**

## Annex 1-1. Tool for Visual Inspection of Medicines



### Tool for Visual Inspection of Medicines

*A checklist for visual inspection of medicines in order to identify suspicious products for further examination.*

This document has been produced by the International Council of Nurses in partnership with the United States Pharmacopoeia (USP) and modified by the Military and Emergency Pharmacists Section of FIP. The tool is designed to help health professionals carry out a visual inspection of medicines for signs of counterfeiting such as improper packaging, labelling or description of dosage. All suspicious products with incorrect labels, missing information about the strength, dosage, or expiration date should be reported to the appropriate national authority or to the WHO or FIP.

#### 1. PACKAGING

Any medicine should be packaged in a container, which can be anything from a glass bottle to a blister pack, to a tube of glass, plastic or metal. A folding carton bearing the label very often protects the container. Check the type of packaging and compare it to known containers for the same product from the same manufacturer. The packaging and the labelling of pharmaceutical products is a very complex and an expensive business. Thus, the process and the quality of packaging material are difficult to counterfeit. This is why a thorough visual inspection could be an important screening step for product quality control. However, producers of counterfeit products are quick to copy special labelling and holograms

	Yes	No	Other Observations
<b>1.1 Container and Closure</b>			
Does the container and closure protect the product from the outside environment; e.g. is the container properly sealed?			
Do they assure that the product will meet the proper specifications throughout its shelf life?			
Are the container and the closure appropriate for the product inside?			
Is the container safely sealed?			

#### 1.2 Label

The information written on the label is very important. The information can be printed on a label adhered to the container, or printed directly onto the container itself, but all information must be legible and indelible.

If there is a carton protecting the container, does the label on the carton match the label on the container?			
Is all information on the label legible and indelible?			



1.2.1 The trade (brand) name	Yes	No	Other Observations
Is the trade name spelled correctly?			
Is the medicinal product (trade name) registered in the country by the Drug Regulatory Authority?			
Is the product legally sold in the country?			
Does the symbol ® follow the trade name?			
For blister or foil strip packed products, is the trade name indelibly impressed or imprinted onto the strip?			
<b>1.2.2 The active ingredient name (scientific name/generic name):</b>			
Is the active ingredient name spelt correctly?			
Do the trade name and the active ingredient name correspond to the registered product?			
<b>1.2.3 The manufacturer's name and logo:</b>			
Are the manufacturer's name and logo legible and correct?			
Does the logo or hologram (if applicable) look authentic?			
Does the logo or hologram (if applicable) change colour when viewed from different angles?			
<b>1.2.4 The manufacturer's full address:</b> All manufacturers are required by international law to print their complete address on the label. Many companies making substandard or counterfeit products do not have a traceable address on the label.			
Is the manufacturer's full address legible and correct?			
Has this company or its agent registered the product in the country?			
<b>1.2.5 The medicine strength (mg/unit):</b>			
Is the strength - the amount of active ingredient per unit - clearly stated on the label?			
For blister or foil strip packed products, is the medicine strength indelibly impressed or imprinted onto the strip?			
<b>1.2.6 The dosage form (e.g., tablet/capsule):</b>			
Is the dosage form clearly indicated on the container label?			
Does the dosage form stated on the label match the actual dosage form of the medication?			
Is the indicated medicine under this dosage form registered and authorised for sale in the country?			
<b>1.2.7 The number of units per container:</b>			
Does the number of dosage units listed on the label match the number of dosage units stated on the container?			

1.2.8 Dosage statement (if appropriate)	Yes	No	Other Observations
Is the dosage clearly indicated on the label?			
Is the dosage stated on the label appropriate for the medicine in this form and strength?			
Is the product registered and authorised for sale in the country with this dosage?			
<b>1.2.9 The batch (or lot) number:</b> Medicines with the same batch/lot number are expected to be equivalent. In a continuous process, a batch corresponds to a defined portion of the production, based on time or quantity. Products from the same batch number should have the same history of manufacturing, processing, packing, and coding. All product quality control testing should be based on batch/lot numbers.			
Does the numbering system on the package correspond to that of the producing company?			
For blister or foil strip packed medicines, is the batch number indelibly impressed or imprinted onto the strip?			
<b>1.2.10 The date of manufacture and the expiry date:</b> An expired product should not be sold under any circumstances.			
Are the manufacture and expiry dates clearly indicated on the label?			
For blister or foil strip packed products, is the expiry date indelibly impressed or imprinted onto the strip?			
<b>1.2.11 Storage information:</b>			
Are the storage conditions indicated on the label?			
Has the product been properly stored?			
<b>1.3 Leaflet or package insert:</b> All product packs contain a leaflet explaining dosage, the medicine content, the adverse effects, the medicine's actions, and how the medicine should be taken. The only exceptions are where the packaging includes all the information that would otherwise be in the leaflet			
Is the package insert printed on the same coloured or same quality paper as the original (if available to compare) or does it look familiar?			
Is the ink on the package insert or packaging smudge-proof?			
Does the information on the package insert match the information on the product container?			

## 2. PHYSICAL CHARACTERISTICS OF TABLETS/CAPSULES

All types of medicines can be and have been counterfeited from cough syrups to injections. As mentioned above, it is important to check the packaging of these medicines. Additionally, tablets or capsules can be checked for signs of moisture, dirty marks, abrasion erosion, cracks, or any other adulteration.

2.1 Uniformity of Shape:	Yes	No	Other Observations
Are the tablets/capsules uniform in shape?			
2.2 Uniformity of Size:			
Are the tablets/capsules uniform in size?			
2.3 Uniformity of Colour:			
Are the tablets/capsules uniform in colour?			
2.4 Uniformity of Texture:			
Tablets can be film-coated, sugar-coated or enteric-coated.			
Do the tablets have a uniform coating?			
Is the base of the tablets fully covered?			
Are the tablets uniformly polished, free of powder, and non-sticking?			
2.5 Markings (scoring, letters, etc):			
Are markings uniform and identical?			
Does the logo (if present) match that of the manufacturing company?			
2.6 Breaks, Cracks and Splits:			
Are the tablets/capsules free of breaks, cracks, splits or pinholes?			
2.7 Embedded surface spots or contamination:			
Are the tablets/capsules free of embedded surface spots and foreign particle contamination?			
2.8 Presence of empty capsules in the case of a sample of capsules:			
Is the sample examined free of empty capsules?			
2.9 Smell			
Does the medicine smell the same as the original (if available)?			
Does it smell peculiar?			

### Reporting Counterfeit Medicines

If, after carrying out the above visual inspection, you suspect you have discovered a counterfeit medicine, you should report this immediately to your local health authority. Alternatively, you can contact WHO's Department of Quality Assurance and Safety of Medicines (QSM):

<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/cft/CounterfeitReporting.htm>

or to FIP. A simple reporting card can be found on the FIP website:

<http://www.fip.org/counterfeitmedicines.com>

## Annex 1-2. 有効成分の定性定量の手順

### Standard preparation

- 1) 水:アセトニトリル (1:4) 液 (A 液) を作成する。
- 2) タダラフィルの RS 20 mg を 25 mL のメスフラスコに入れ A 液を適量加え、ソニケータを 15 分間行い、その後 A 液でメスアップする (800 µg/mL)。stock solution とする-①
- 3) ①の溶液 3 mL を試験管にとり、A 液を 1 mL 加える (600 µg/mL)。-②
- 4) ①の溶液 3 mL を試験管にとり、A 液を 3 mL 加える (400 µg/mL)。-③
- 5) ③の溶液 2 mL を試験管にとり、A 液を 2 mL 加える (200 µg/mL)。-④
- 6) ③の溶液 1 mL を試験管にとり、A 液を 3 mL 加える (100 µg/mL)。-⑤
- 7) ①～⑤の溶液をそれぞれ 0.20 µm フィルターで濾過し、約 1 mL をバイアルに入れる。

### Assay Preparation

シアリス錠 1 錠を秤量し、50 mL メスフラスコへ入れ、蒸留水を 10 mL 加える。超音波処理を 15 分間行い、アセトニトリルを適量入れたあと再度超音波処理を 15 分間行い、アセトニトリルでメスアップする (400 µg/mL)。50 mL ファルコン容器に全量に移し、遠心分離する (25000 回転, 15 分, 5°C)。0.45 µm フィルターで濾過した後、0.2 µm フィルターで濾過し、約 1 mL をバイアルに入れる。

## Annex 1-3. 錠剤の溶出性の確認手順

### Assay Preparation

- 1) あらかじめ溶出試験器に水をはり、温めておく。
- 2) 脱気した 0.5%ラウリル硫酸ナトリウム 1000 mL をメスシリンダーで測り、ヴェッセル内に入れる。
- 3) パドルを下げて、ヴェッセル内の温度を  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に保ち、質量を測定した錠剤を 1 錠入れ、崩壊および溶出の挙動を観察する。
- 4) 10、20、30、40 分後にシリンジで溶液 10 mL を採取し、0.5%ラウリル硫酸ナトリウムを 10 mL 加える。45 分後に目視で錠剤の崩壊が確認できない場合、60、90、120、240、360、720 分後にも同様の操作を行う。
- 5) 採取した溶液を、0.45 µm フィルターで濾過する。
- 6) はじめの濾液 5 mL を廃棄し、残りの溶液を 0.2 µm フィルターで濾過し、約 1 mL をバイアルに入れる。

## Annex 1-4. 個人輸入代行サイト記載事項

特定商取引法に関する記載											薬事法（現：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）関連の記載							
サイト No.	代表者 氏名又は責任 者氏名	事業者 名称又は氏名	住所	電話 番号	販売 価格	送料	代金 の 支払 時期	製品 の 引渡 時期	代金 の 支払 方法	返品の特約に 関する 事項	医薬品に 関する医師や薬剤 師への相談を推奨	個人 輸入 に 関 して	個人輸入 できる数量 制限	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	効果 効能	副作用
1	×	×	×	×	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2	×	×	×	×	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3	×	×	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	×
4	×	×	×	○	○	○	×	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○
5	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	○
6	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○
7	×	×	×	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	○	○	×	○	×
8	×	×	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○
9	×	×	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×
10	×	○	×	○	○	○	×	○	○	○	×	○	×	○	○	○	○	○
11	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○
12	×	×	×	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	○
13	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	×
14	×	○	×	×	○	○	×	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○
15	×	×	×	×	○	×	×	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×
16	×	×	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○
17	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○
18	×	×	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	×
19	×	×	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○
20	×	○	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×
21	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○
22	○	○	○	×	○	○	×	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	○
23	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	○	○
24	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	○	○
25	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×

Annex 1-5. 個人輸入代行で入手したシアリスの製品概要と真正性 (1/3)

Sample No.	サイト No.	サンプルコード	規格 (mg)	サイト抽出条件 ※1	サイト責任者名	サイト住所	包装※2	製造国/ 販売国	発送国	真正性
-	-	正規品	20	-	-	-	ボックス	日本	日本	正規品
1	1	01-20-B1-SG-32	20	a	なし	なし	B1	西※3	星※3	真正品
2	2	02-20-B1-SG-32	20	a	なし	なし	B1	西※3	星※3	真正品
3	3	03-20-A2-HK-36	20	a	なし	なし	A2	なし	香港	偽造品
4	4	04-20-A2-HK-36	20	a	なし	なし	A2	なし	香港	偽造品
5	5	05-20-B1-SG-28	20	a	なし	米※3	B1	西※3	星※3	真正品
6	5	05-20-B1-SG-4	20	a	なし	米※3	B1	西※3	星※3	真正品
7	6	06-20-B1-SG-32	20	a	なし	なし	B1	西※3	星※3	真正品
8	7	07-20-A2-HK-38	20	a	なし	なし	A2	なし	香港	偽造品
9	8	08-20-A2-HK-38	20	a	なし	なし	A2	なし	香港	偽造品
10	9	09-20-A2-HK-36	20	a	なし	なし	A2	なし	香港	偽造品
11	10	10-20-A2-HK-40	20	a	なし	なし	A2	なし	香港	偽造品
12	11	11-20-B2-SG-28	20	a	なし	米※3	B2	西※3	星※3	真正品
13	11	11-20-B2-SG-4	20	a	なし	米※3	B2	西※3	星※3	真正品
14	11	11-20-C1-USA-30	20	a	なし	米※3	C1	米※3	米※3	真正品
15	12	12-20-B1-SG-32	20	a	あり	なし	B1	西※3	星※3	真正品
16	13	13-20-B4-CN-8-1	20	a	あり	なし	B4	英※3	中国	偽造品
17	13	13-20-B4-CN-8-2	20	a	あり	なし	B4	英※3	中国	偽造品
18	13	13-20-B4-CN-16-3	20	a	あり	なし	B4	英※3	中国	偽造品
19	13	13-20-B4-CN-16-4	20	a	あり	なし	B4	英※3	中国	偽造品
20	13	13-20-D1-CN-60	20	a	あり	なし	D1	なし	中国	不明

※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; 日本市場向けの医薬品を逆輸入して販売している, c; いずれの国でも未承認の規格を販売している

※2 A1; PTP シートタイプ 1, A2; PTP シートタイプ 2, 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, B4; ボックスタイプ 4, C1; ボトルタイプ 1, C2; ボトルタイプ 2, D1; バラ

※3 西; スペイン, 米; アメリカ, 英; イギリス, 星; シンガポール, 尼; インドネシア

※4 未承認規格

※5 同一郵便で届いたため区別不可

Annex 1-5. 個人輸入代行で入手したシアリスの製品概要と真正性 (2/3)

Sample No.	サイト No.	サンプルコード	規格 (mg)	サイト抽出条件 ※1	サイト責任者名	サイト住所	包装※2	製造国/ 販売国	発送国	真正性
21	14	14-20-B4-CN-16-1	20	a	なし	なし	B4	英※3	中国	偽造品
22	14	14-20-D1-CN-30	20	a	なし	なし	D1	なし	中国	不明
23	15	15-20-A2-HK-30	20	a	なし	なし	A2	なし	香港	偽造品
24	16	16-20-A2-HK-40	20	a	なし	なし	A2	なし	香港	偽造品
25	17	17-20-B3-CN-8-1	20	a	なし	なし	B3	英※3	中国	偽造品
26	17	17-20-B3-CN-8-1-1	20	a	なし	なし	B3	英※3	中国	偽造品
27	17	17-20-B4-CN-4-2	20	a	なし	なし	B4	英※3	中国	偽造品
28	17	17-20-B4-CN-4-3	20	a	なし	なし	B4	英※3	中国	偽造品
29	17	17-20-B3-CN-8-4	20	a	なし	なし	B3	英※3	中国	偽造品
30	17	17-20-B4-CN-8-5	20	a	なし	なし	B4	英※3	中国	偽造品
31	18	18-20-A2-HK-38	20	a	なし	なし	A2	なし	香港	偽造品
32	19	19-20-C2-USA-30	20	a	なし	なし	C2	なし	米※3	不明
33	20	20-100-C1-JPN-30	100	c	なし	日本、尼※3	C1	英※3	日本	偽造品※4
34	20	20-100-D1-JPN-6	100	c	なし	日本、尼※3	D1	なし	日本	偽造品※4
35	21	21-300-C1-CN-30	300	c	あり	日本	C1	英※3	中国	偽造品※4
36※5	21	21-100-C2-CN-30	100	c	あり	日本	C2	なし	中国	偽造品※4
37※5	21	21-50-C2-CN-30	50	c	あり	日本	C2	なし	中国	偽造品※4
38	22	22-100-C1-CN-30	100	c	あり	日本	C1	なし	中国	偽造品※4
39	22	22-50-C1-CN-30	50	c	あり	日本	C1	なし	中国	偽造品※4
36※5	23	21-100-C2-CN-30	100	c	あり	中国	C2	なし	中国	偽造品※4
37※5	23	21-50-C2-CN-30	50	c	あり	中国	C2	なし	中国	偽造品※4

※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; 日本市場向けの医薬品を逆輸入して販売している, c; いずれの国でも未承認の規格を販売している

※2 A1; PTP シートタイプ 1, A2; PTP シートタイプ 2, 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, B4; ボックスタイプ 4, C1; ボトルタイプ 1, C2; ボトルタイプ 2, D1; バラ

※3 西; スペイン, 米; アメリカ, 英; イギリス, 星; シンガポール, 尼; インドネシア

※4 未承認規格

※5 同一郵便で届いたため区別不可

Annex 1-5. 個人輸入代行で入手したシアリスの製品概要と真正性 (3/3)

Sample No.	サイト No.	サンプルコード	規格 (mg)	サイト抽出条件 ※1	サイト責任者名	サイト住所	包装※2	製造国/ 販売国	発送国	真正性
40	24	24-100-C2-CN-30	100	c	あり	日本	C2	なし	中国	偽造品 <sup>※4</sup>
41	24	24-50-C2-CN-30	50	c	あり	日本	C2	なし	中国	偽造品 <sup>※4</sup>
42	25	25-20-A1-SG-4	20	b	あり	星 <sup>※3</sup>	A1	日本	星 <sup>※3</sup>	不明
43	不明	0-20-B4-CN-8-1	20	-	不明	不明	B4	英 <sup>※3</sup>	中国	偽造品
44	不明	0-20-B4-CN-8-2	20	-	不明	不明	B4	英 <sup>※3</sup>	中国	偽造品
45	不明	0-20-B4-CN-16-3	20	-	不明	不明	B4	英 <sup>※3</sup>	中国	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; 日本市場向けの医薬品を逆輸入して販売している, c; いずれの国でも未承認の規格を販売している

※2 A1; PTP シートタイプ 1, A2; PTP シートタイプ 2, 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, B4; ボックスタイプ 4, C1; ボトルタイプ 1, C2; ボトルタイプ 2, D1; バラ

※3 西; スペイン, 米; アメリカ, 英; イギリス, 星; シンガポール, 尼; インドネシア

※4 未承認規格

※5 同一郵便で届いたため区別不可



Annex 1-6. 正規品と 20 mg 製剤のサンプルの色差

Sample No.	真正性	L	a	b	$\Delta E^*ab$
正規品	正規品	77.59	2.50	14.57	-
1	真正品	78.35	2.74	15.03	0.92
2	真正品	78.32	2.71	14.72	0.78
3	偽造品	80.56	2.00	17.82	4.44
4	偽造品	81.70	1.37	19.90	6.83
5	真正品	78.46	2.54	14.89	0.93
6	真正品	78.36	2.51	14.82	0.82
7	真正品	78.44	2.43	14.77	0.88
8	偽造品	78.84	2.80	15.57	1.63
9	偽造品	81.31	1.52	18.98	5.86
10	偽造品	80.22	2.05	16.97	3.59
11	偽造品	79.47	2.83	16.86	2.99
12	真正品	78.34	2.56	14.79	0.79
13	真正品	78.59	3.03	15.28	1.34
14	真正品	78.30	2.98	14.74	0.88
15	真正品	78.34	2.58	14.76	0.78
16	偽造品	77.92	2.87	14.24	0.59
17	偽造品	77.55	3.23	13.67	0.59
18	偽造品	79.77	3.14	18.48	4.53
19	偽造品	80.76	2.08	19.20	5.63
20	不明	80.03	3.62	18.69	4.93
21	偽造品	78.16	3.04	14.33	0.82
22	不明	79.45	3.73	17.91	4.03
23	偽造品	79.30	4.03	16.25	2.85
24	偽造品	79.22	2.75	16.22	2.34
25	偽造品	80.10	4.92	16.30	3.89
26	偽造品	80.74	6.40	18.89	6.62
27	偽造品	79.31	2.51	16.03	2.26
28	偽造品	78.69	2.77	15.17	1.29
29	偽造品	80.52	6.15	18.91	6.39
30	偽造品	78.64	3.32	15.54	0.78
31	偽造品	79.23	2.75	16.22	2.35
32	不明	78.47	2.25	14.84	0.96
42	不明	77.87	2.43	14.65	0.30
43	偽造品	79.37	2.00	12.12	3.07
44	偽造品	78.03	3.24	14.80	0.90
45	偽造品	78.20	3.36	14.84	1.09

Annex 1-7. ポータブルラマン散乱分光計による、正規品と 20mg 製剤のラマンスペクトルの一致率と、Pass/fail テストの結果

Sample No.	真正性	正規品との一致率 (%)	Pass / Fail
1	真正品	97	Pass
2	真正品	98	Pass
3	偽造品	63	Fail
4	偽造品	62	Fail
5	真正品	97	Pass
6	真正品	97	Pass
7	真正品	97	Pass
8	偽造品	64	Fail
9	偽造品	64	Fail
10	偽造品	65	Fail
11	偽造品	66	Fail
12	真正品	96	Pass
13	真正品	97	Pass
14	真正品	97	Pass
15	真正品	98	Pass
16	偽造品	63	Fail
17	偽造品	76	Fail
18	偽造品	72	Fail
19	偽造品	73	Fail
20	不明	69	Fail
21	偽造品	64	Fail
22	不明	67	Fail
23	偽造品	64	Fail
24	偽造品	63	Fail
25	偽造品	86	Fail
26	偽造品	66	Fail
27	偽造品	65	Fail
28	偽造品	80	Fail
29	偽造品	68	Fail
30	偽造品	67	Fail
31	偽造品	66	Fail
32	不明	96	Pass
42	不明	97	Pass
43	偽造品	72	Fail
44	偽造品	74	Fail
45	偽造品	67	Fail

## Annex 1-8. タダラフィルの定量 (1/2)

Sample No.	真正性	規格 (mg)	Tablet 1 (mg)	Tablet 2 (mg)	Tablet 3 (mg)	mean	SD
正規品	正規品	20	19.6	19.7	20.2	19.8	0.26
1	真正品	20	20.1	19.7	19.6	19.8	0.20
2	真正品	20	19.6	19.8	20.1	19.8	0.19
3	偽造品	20	ND	ND	ND	-	-
4	偽造品	20	ND	ND	ND	-	-
5	真正品	20	19.1	19.6	19.9	19.5	0.32
6	真正品	20	20.2	NT	NT	20.2	-
7	真正品	20	19.7	19.6	19.8	19.7	0.07
8	偽造品	20	ND	ND	ND	-	-
9	偽造品	20	ND	ND	ND	-	-
10	偽造品	20	ND	ND	ND	-	-
11	偽造品	20	ND	ND	ND	-	-
12	真正品	20	19.6	19.6	19.3	19.5	0.13
13	真正品	20	19.9	NT	NT	19.9	-
14	真正品	20	20.1	20.3	19.8	20.1	0.21
15	真正品	20	19.3	19.6	19.6	19.5	0.12
16	偽造品	20	9.2	8.6	9.0	8.9	0.23
17	偽造品	20	9.4	4.7	5.0	6.4	2.19
18	偽造品	20	4.9	4.8	8.7	6.1	1.85
19	偽造品	20	ND	ND	ND	-	-
20	不明	20	ND	ND	ND	-	-
21	偽造品	20	8.9	8.6	4.6	7.4	1.97
22	不明	20	ND	ND	ND	-	-
23	偽造品	20	ND	ND	ND	-	-
24	偽造品	20	ND	ND	ND	-	-
25	偽造品	20	25.6	NT	NT	25.6	-
26	偽造品	20	16.4	NT	NT	16.4	-
27	偽造品	20	ND	NT	NT	-	-
28	偽造品	20	8.6	NT	NT	8.6	
29	偽造品	20	16.1	20.5	15.2	17.3	2.33
30	偽造品	20	5.0	4.7	4.4	4.7	0.25
31	偽造品	20	ND	ND	ND	-	-
32	不明	20	19.6	19.8	19.6	19.7	0.07

Annex 1-8. タダラフィルの定量 (1/2)

Sample No.	真正性	規格 (mg)	Tablet 1 (mg)	Tablet 2 (mg)	Tablet 3 (mg)	mean	SD
33	偽造品	100	ND	ND	ND	-	-
34	偽造品	100	ND	NT	NT	-	-
35	偽造品	300	ND	ND	ND	-	-
36	偽造品	100	ND	ND	ND	-	-
37	偽造品	50	ND	ND	ND	-	-
38	偽造品	100	ND	ND	ND	-	-
39	偽造品	50	ND	ND	ND	-	-
40	偽造品	100	ND	ND	ND	-	-
41	偽造品	50	ND	ND	ND	-	-
42	不明	20	NT	NT	NT	-	-
43	偽造品	20	8.9	7.5	9.0	8.5	0.69
44	偽造品	20	9.2	9.1	9.2	9.2	0.05
45	偽造品	20	8.6	9.2	9.3	9.0	0.32

ND; not detected, NT; not tested

## Annex 1-9. シルデナフィルの定量 (1/2)

Sample No.	真正性	規格 (mg)	Tablet 1 (mg)	Tablet 2 (mg)	Tablet 3 (mg)	mean	SD
正規品	正規品	20	ND	ND	ND	-	-
1	真正品	20	ND	ND	ND	-	-
2	真正品	20	ND	ND	ND	-	-
3	偽造品	20	5.3	5.0	5.1	5.1	0.10
4	偽造品	20	5.1	5.3	5.2	5.2	0.07
5	真正品	20	ND	ND	ND	-	-
6	真正品	20	ND	NT	NT	-	-
7	真正品	20	ND	ND	ND	-	-
8	偽造品	20	5.1	5.1	5.4	5.2	0.12
9	偽造品	20	5.1	5.4	5.3	5.3	0.13
10	偽造品	20	5.3	5.1	5.0	5.1	0.13
11	偽造品	20	5.1	4.9	4.8	5.0	0.13
12	真正品	20	ND	ND	ND	-	-
13	真正品	20	ND	ND	ND	-	-
14	真正品	20	ND	ND	ND	-	-
15	真正品	20	ND	ND	ND	-	-
16	偽造品	20	21.9	20.8	21.8	21.5	0.50
17	偽造品	20	22.9	23.7	23.7	23.4	0.38
18	偽造品	20	24.7	22.4	20.9	22.7	1.56
19	偽造品	20	22.9	30.3	27.3	26.9	3.05
20	不明	20	38.8	34.9	41.0	38.2	2.49
21	偽造品	20	21.8	21.1	23.9	22.3	1.20
22	不明	20	36.1	38.0	41.3	38.5	2.13
23	偽造品	20	5.2	5.1	5.4	5.2	0.12
24	偽造品	20	5.3	5.3	5.2	5.3	0.05
25	偽造品	20	< LOQ	NT	NT	< LOQ	-
26	偽造品	20	< LOQ	NT	NT	< LOQ	-
27	偽造品	20	< LOQ	NT	NT	< LOQ	-
28	偽造品	20	20.8	NT	NT	20.8	-
29	偽造品	20	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	-
30	偽造品	20	24.3	24.4	22.4	23.7	0.93
31	偽造品	20	5.4	5.3	5.3	5.3	0.03
32	不明	20	ND	ND	ND	-	-

## Annex 1-9. シルデナフィルの定量 (2/2)

Sample No.	真正性	規格 (mg)	Tablet 1 (mg)	Tablet 2 (mg)	Tablet 3 (mg)	mean	SD
33	偽造品	100	ND	ND	ND	-	-
34	偽造品	100	ND	NT	NT	-	-
35	偽造品	300	ND	ND	ND	-	-
36	偽造品	100	ND	ND	ND	-	-
37	偽造品	50	ND	ND	ND	-	-
38	偽造品	100	ND	ND	ND	-	-
39	偽造品	50	ND	ND	ND	-	-
40	偽造品	100	ND	ND	ND	-	-
41	偽造品	50	ND	ND	ND	-	-
42	不明	20	NT	NT	NT	-	-
43	偽造品	20	21.0	18.0	21.5	20.2	1.54
44	偽造品	20	22.3	22.0	22.6	22.3	0.26
45	偽造品	20	19.9	21.8	23.0	21.6	1.25

ND; not detected, NT; not tested, LOQ; limit of quantitation

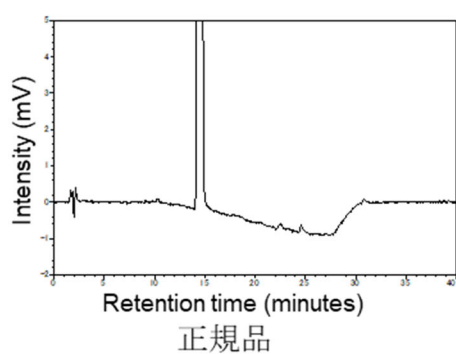
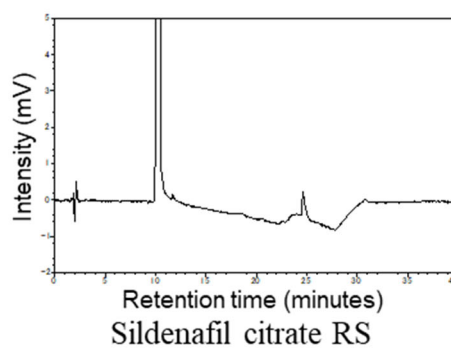
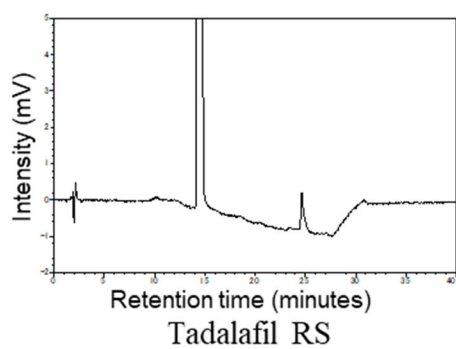
## Annex 1-10. 20mg 製品の薬物プロファイル分類

Sample No.	真正性	Tadalafil (mg)	Sildenafil (mg)	薬物プロファイル (n=35) ※							
				CP-1 (n=10)	CP-2 (n=1)	CP-3 (n=2)	CP-4 (n=3)	CP-5 (n=6)	CP-6 (n=9)	CP-7 (n=1)	CP-8 (n=3)
正規品	正規品	19.8	ND	◎							
1	真正品	19.8	ND	○							
2	真正品	19.8	ND	○							
3	偽造品	ND	5.1						○		
4	偽造品	ND	5.2						○		
5	真正品	19.5	ND	○							
6	真正品	20.2	ND	○							
7	真正品	19.7	ND	○							
8	偽造品	ND	5.2						○		
9	偽造品	ND	5.3						○		
10	偽造品	ND	5.1						○		
11	偽造品	ND	5.0						○		
12	真正品	19.5	ND	○							
13	真正品	19.9	ND	○							
14	真正品	20.1	ND	○							
15	真正品	19.5	ND	○							
16	偽造品	8.9	21.5					○			
17	偽造品	6.4	23.4					○			
18	偽造品	6.1	22.7				○				
19	偽造品	ND	26.9								○
20	不明	ND	38.2								○
21	偽造品	7.4	22.3					○			
22	不明	ND	38.5								○
23	偽造品	ND	5.2						○		
24	偽造品	ND	5.3						○		
25	偽造品	25.6	< LOQ		○						
26	偽造品	16.4	< LOQ			○					
27	偽造品	ND	< LOQ							○	
28	偽造品	8.6	20.8					○			
29	偽造品	17.3	< LOQ			○					
30	偽造品	4.7	23.7					○			
31	偽造品	ND	5.3						○		
32	不明	19.7	ND	○							
43	偽造品	8.5	20.2				○				
44	偽造品	9.2	22.3				○				
45	偽造品	9.0	21.6					○			

ND; not detected, LOQ; limit of quantitation

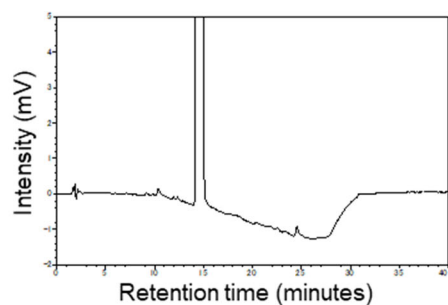
※20 mg 製剤 36 サンプル中、逆輸入製品 1 サンプル (サンプル No. 42) を除く全 35 サンプル

Annex 1-11. HPLC で得られたタダラフィルとシルデナフィルクエン酸塩の標準品、正規品、20 mg 製剤の薬物プロファイル (1/2)

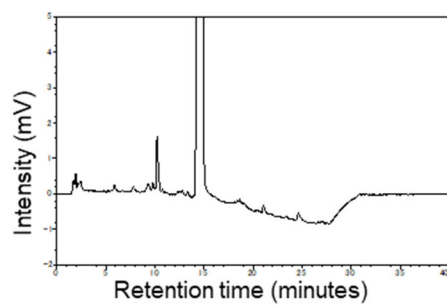




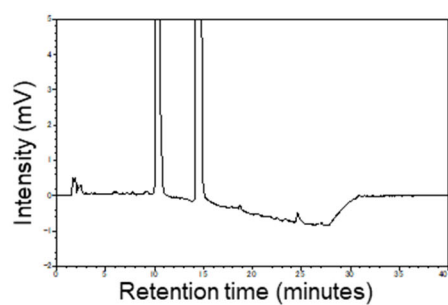
Annex 1-11. HPLC で得られたタダラフィルとシルデナフィルクエン酸塩の標準品、正規品、20 mg 剤の薬物プロファイル (2/2)



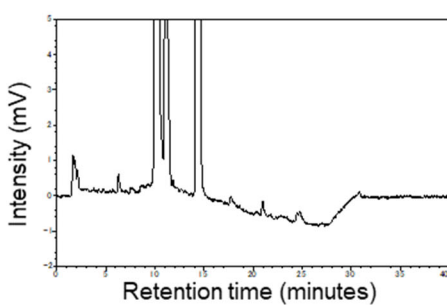
CP-1 (Sample No.1)



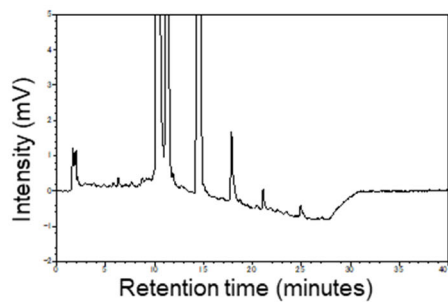
CP-2 (Sample No.25)



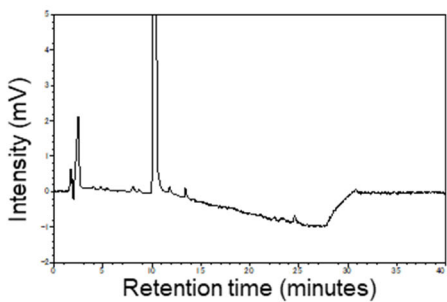
CP-3 (Sample No.26)



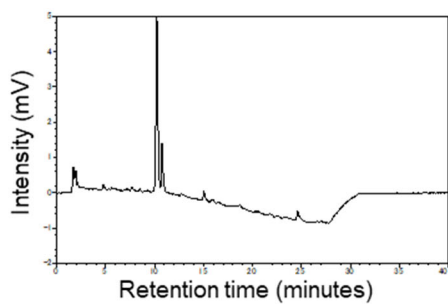
CP-4 (Sample No.43)



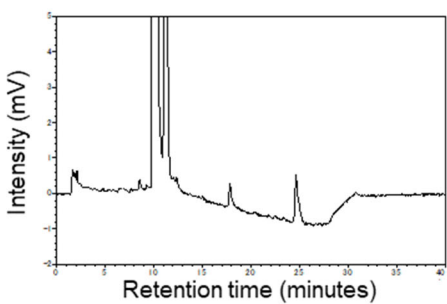
CP-5 (Sample No.16)



CP-6 (Sample No.3)



CP-7 (Sample No.27)



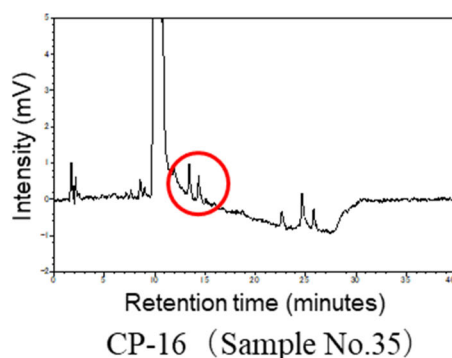
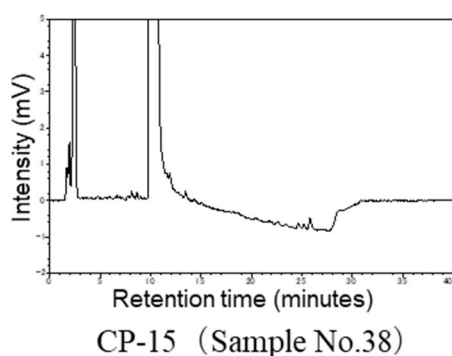
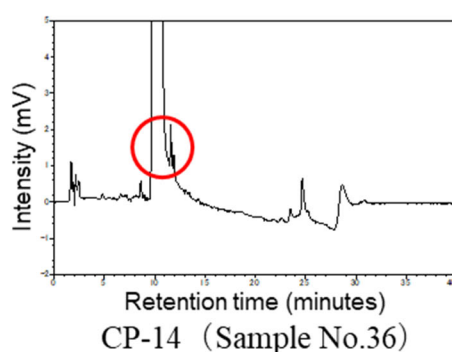
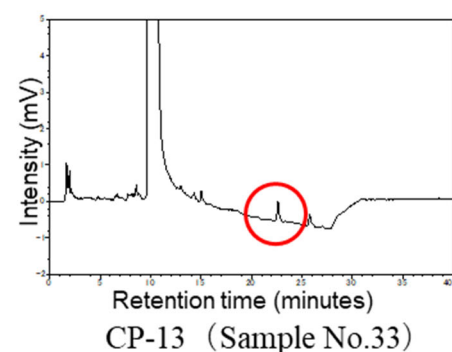
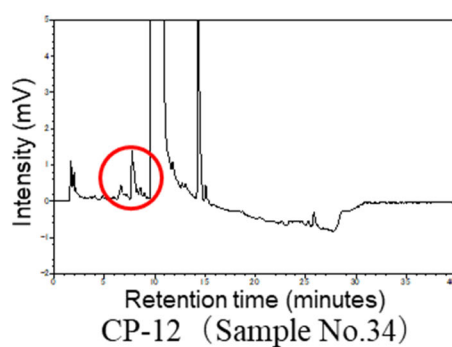
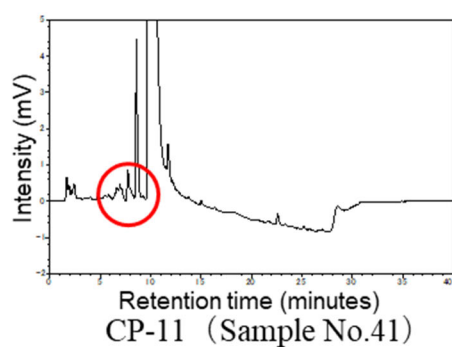
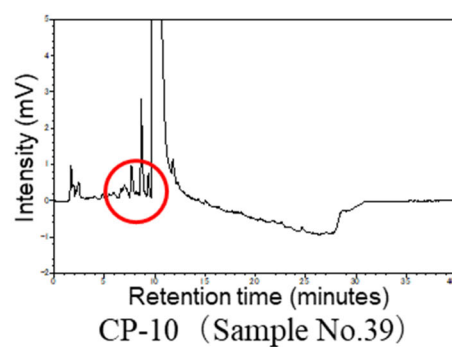
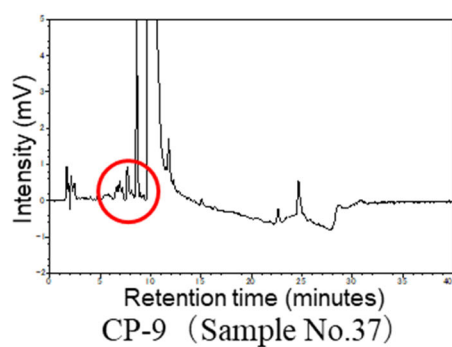
CP-8 (Sample No.22)

## Annex 1-12. 未承認規格製剤の薬物プロファイル分類

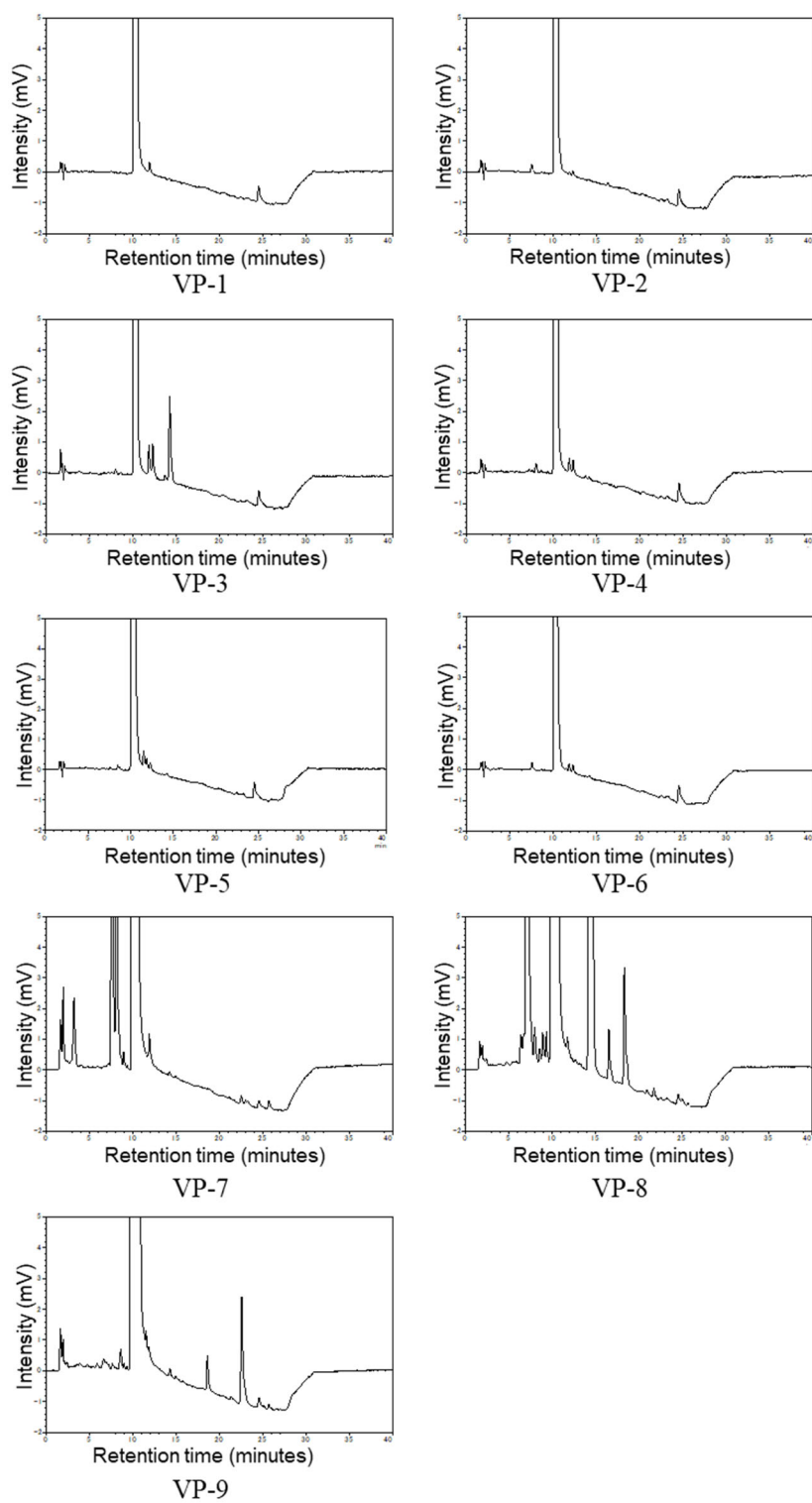
Sample No.	真正性	Tadalafil (mg)	Sildenafil (mg)	薬物プロファイル (n=9)							
				CP-9 (n=1)	CP-10 (n=1)	CP-11 (n=1)	CP-12 (n=1)	CP-13 (n=1)	CP-14 (n=2)	CP-15 (n=1)	CP-16 (n=1)
33	偽造品	ND	ND					○			
34	偽造品	ND	ND				○				
35	偽造品	ND	ND								○
36	偽造品	ND	ND						○		
37	偽造品	ND	ND	○							
38	偽造品	ND	ND							○	
39	偽造品	ND	ND		○						
40	偽造品	ND	ND						○		
41	偽造品	ND	ND			○					

ND; not detected

Annex 1-13. HPLC で得られた未承認規製剤の薬物プロファイル



Annex 1-14. シアリスの薬物プロファイル分析条件での HPLC で得られた、以前の研究で入手したシルデナフィル製剤の薬物プロファイル

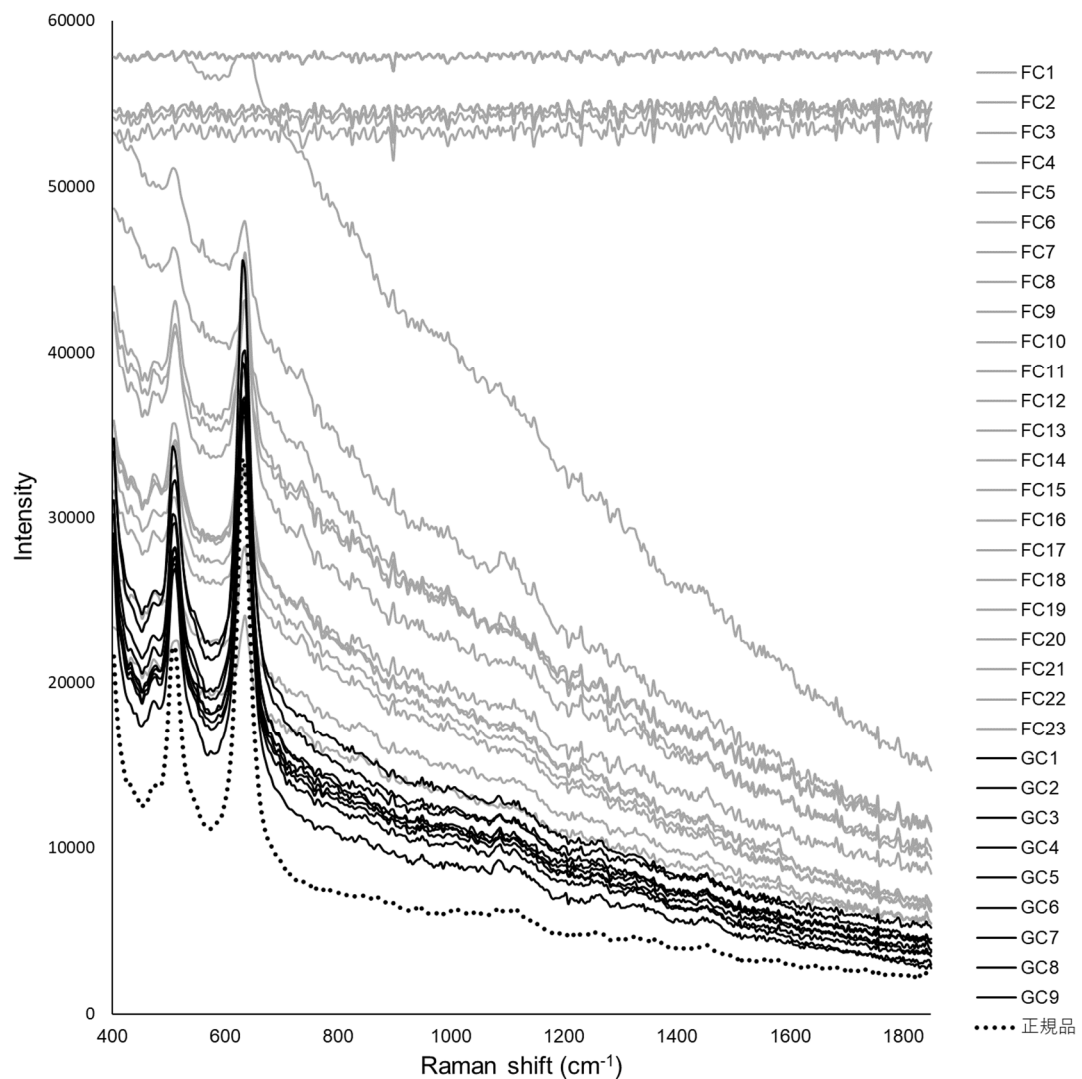


Annex 2-1. 個人輸入代行で入手したフルコナゾール製剤のサンプルの詳細

Sample No.	Type	Dose (mg)	真正性	サイト記載			入手製品							添付文書
				輸入代行 業者住所 (本社)	代表者名 (責任者 名)	TEL	FAX	e-mail	女性機能 への効能 効果	包装 形態	価格 (円/錠)	製造国	発送国	
1	先発品	100	真正品	有	有	有	有	無	有	ボトル	2641	USA	USA	英語
2	先発品	100	真正品	有	有	有	有	有	無	ボトル	2516	USA	USA	英語
3	先発品	100	真正品	有	有	有	有	無	無	ボトル	2514	USA	USA	英語
4	先発品	100	真正品	有	有	有	有	無	有	ボトル	2514	USA	USA	英語
5	先発品	100	真正品	有	有	有	有	無	有	ボトル	2514	USA	USA	英語
6	先発品	100	真正品	有	有	無	無	無	無	ボトル	2847	USA	USA	英語
7	先発品	100	真正品	有	有	有	有	有	有	ボトル	2903	USA	USA	無
8	先発品	100	真正品	有	有	有	有	有	有	ボトル	2743	USA	USA	英語
9	先発品	100	真正品	有	有	有	有	無	有	ボトル	2514	USA	USA	英語
10	先発品	100	偽造品	無	無	無	無	有	有※	ボトル	1316	USA	無	無
11	先発品	200	真正品	有	有	有	有	有	無	ボトル	2733	USA	USA	英語
12	ジェネ リック	100	不明	有	有	有	有	有	無	ボトル	761	India	USA	英語

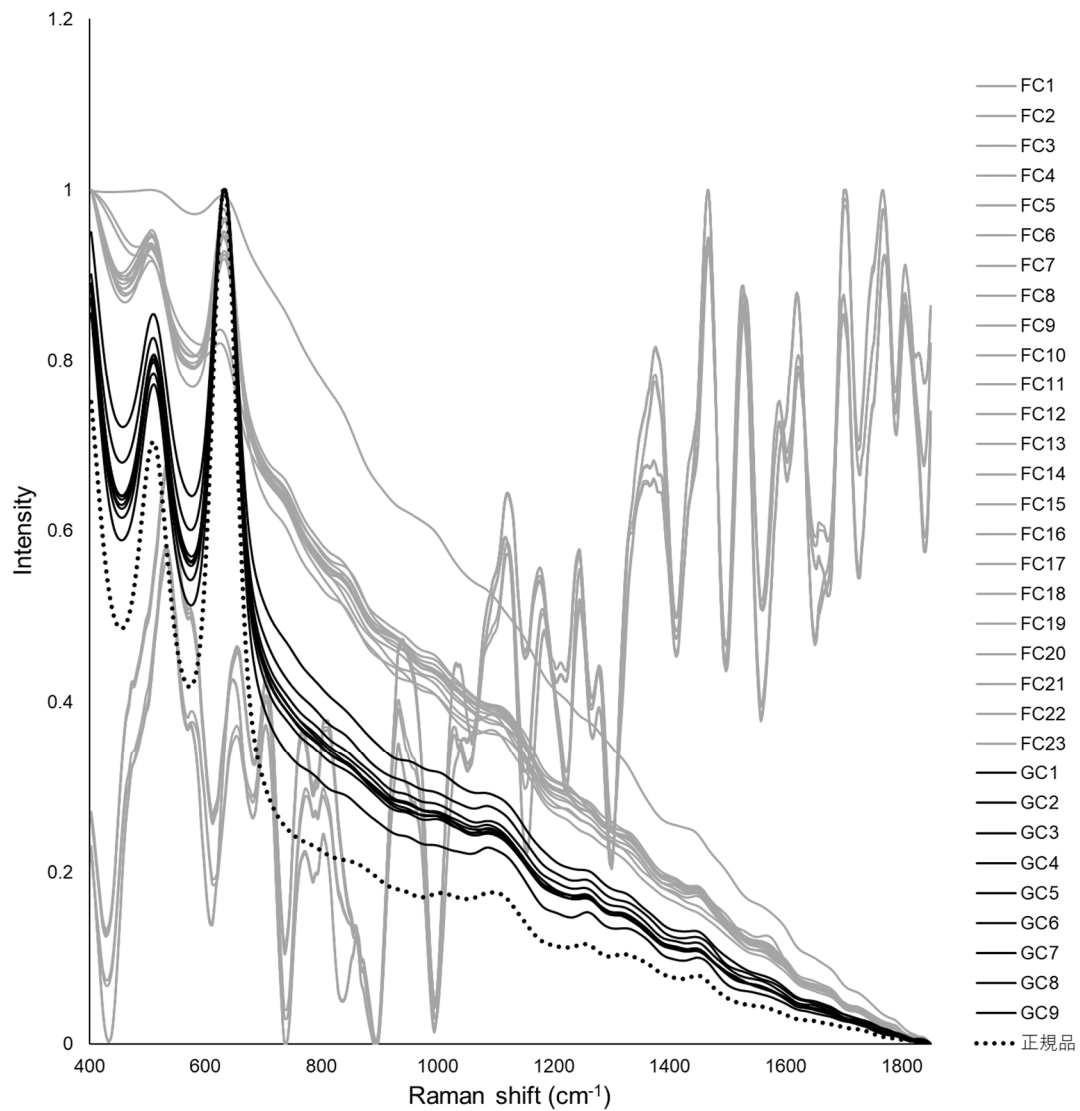
※ 女性用バイアグラとして販売

Annex 4-1. シアリスの全サンプルのラマンスペクトル (n = 33)



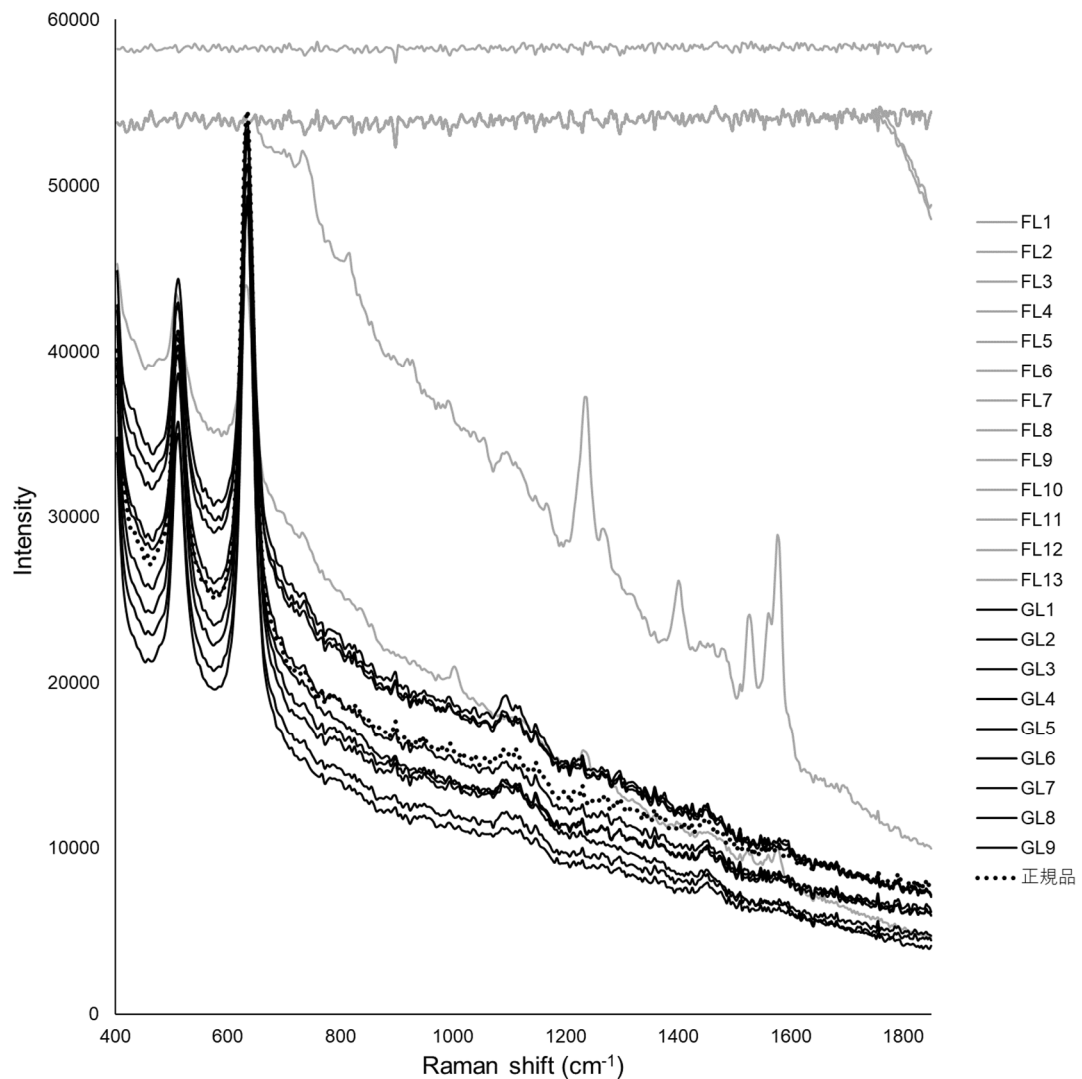
黒点線; 正規品 (5 錠の平均) , 黒実線; 真正品 9 サンプル (GC1~GC9) , グレー線; 偽造品 23 サンプル (FC1~FC23)

Annex 4-2. シアリスの全サンプルの前処理後ラマンスペクトル (n = 33)



黒点線; 正規品 (5 錠の平均) , 黒実線; 真正品 9 サンプル (GC1~GC9) , グレー線; 偽造品 23 サンプル (FC1~FC23)

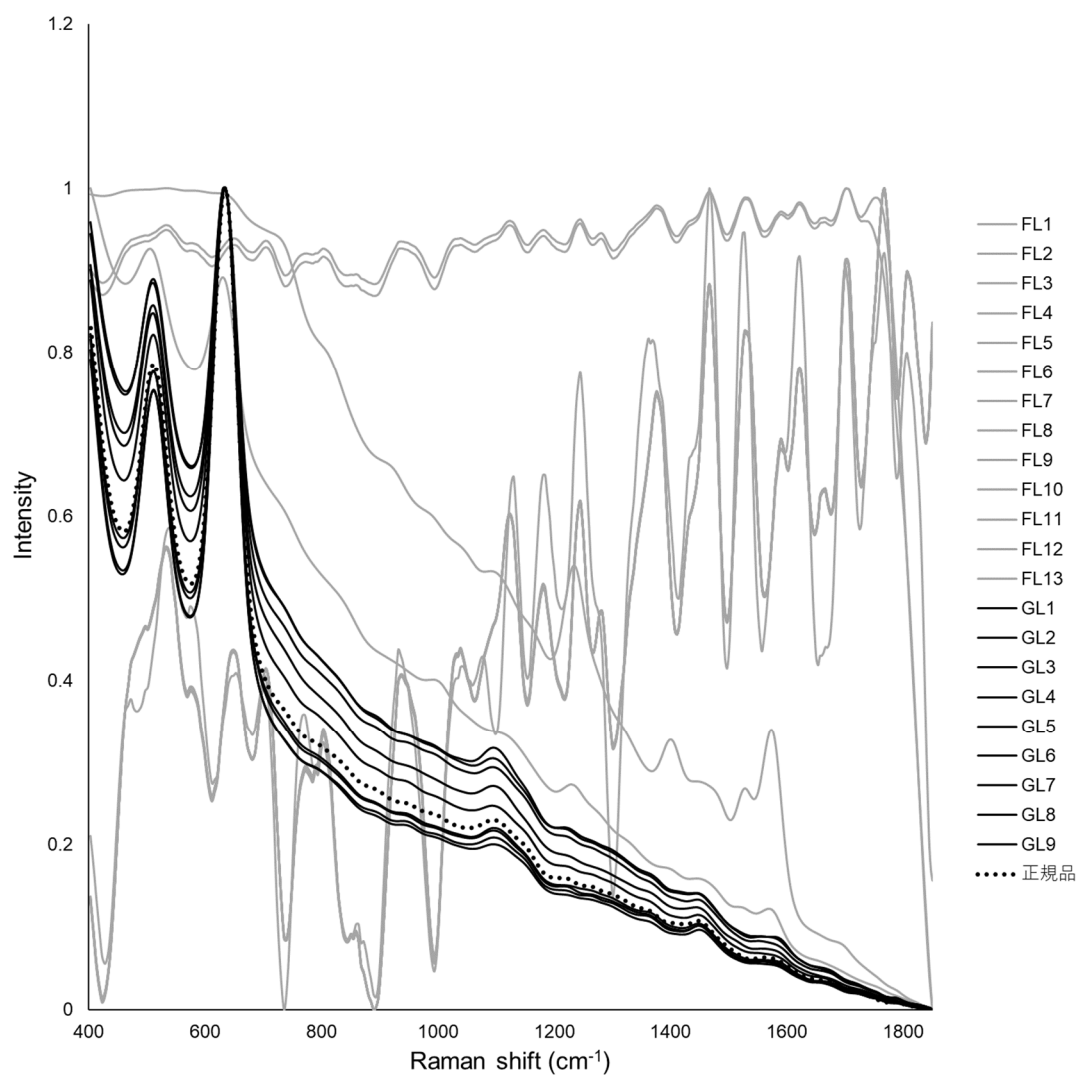
Annex 4-3. レビトラの全サンプルのラマンスペクトル (n = 23)



黒点線; 正規品 (5 錠の平均) , 黒実線; 真正品 9 サンプル (GL1~GL9) , グレー線; 偽造品 13 サンプル (FL1~FL13)

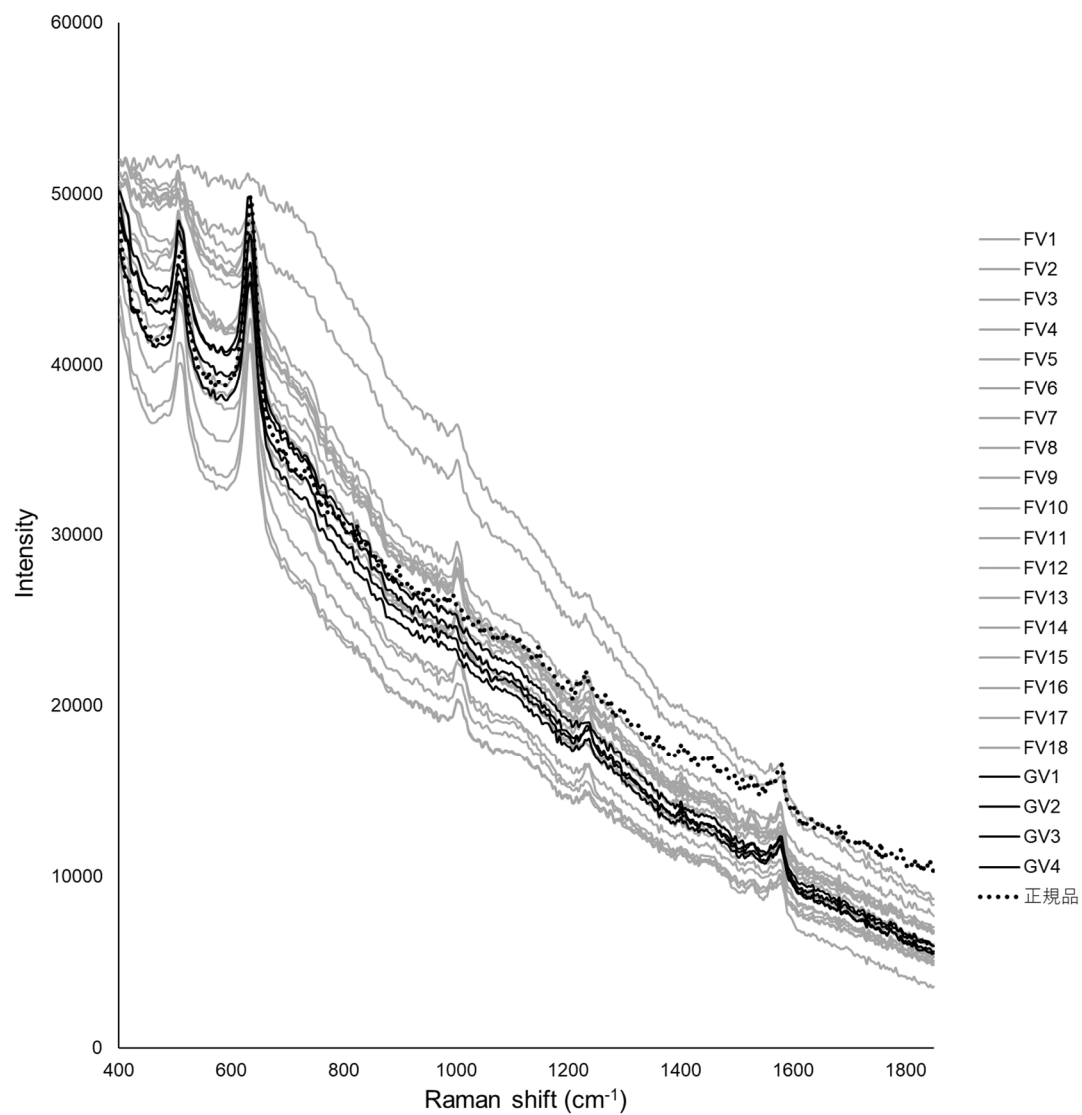


Annex 4-4. レビトラの全サンプルの前処理後ラマンスペクトル (n = 23)



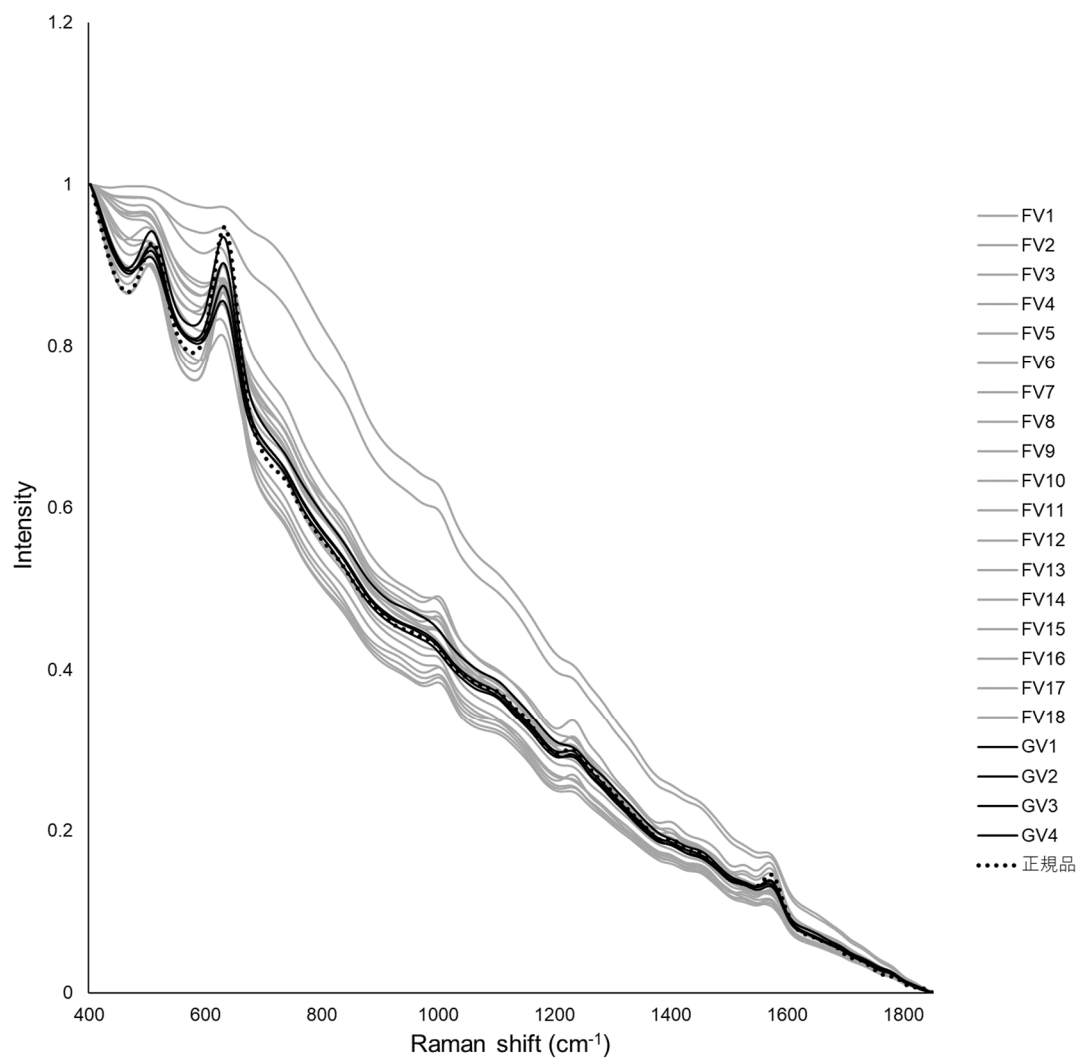
黒点線; 正規品 (5 錠の平均) , 黒実線; 真正品 9 サンプル (GL1~GL9) , グレー線; 偽造品 13 サンプル (FL1~FL13)

Annex 4-5. バイアグラの全サンプルのラマンスペクトル (n = 23)



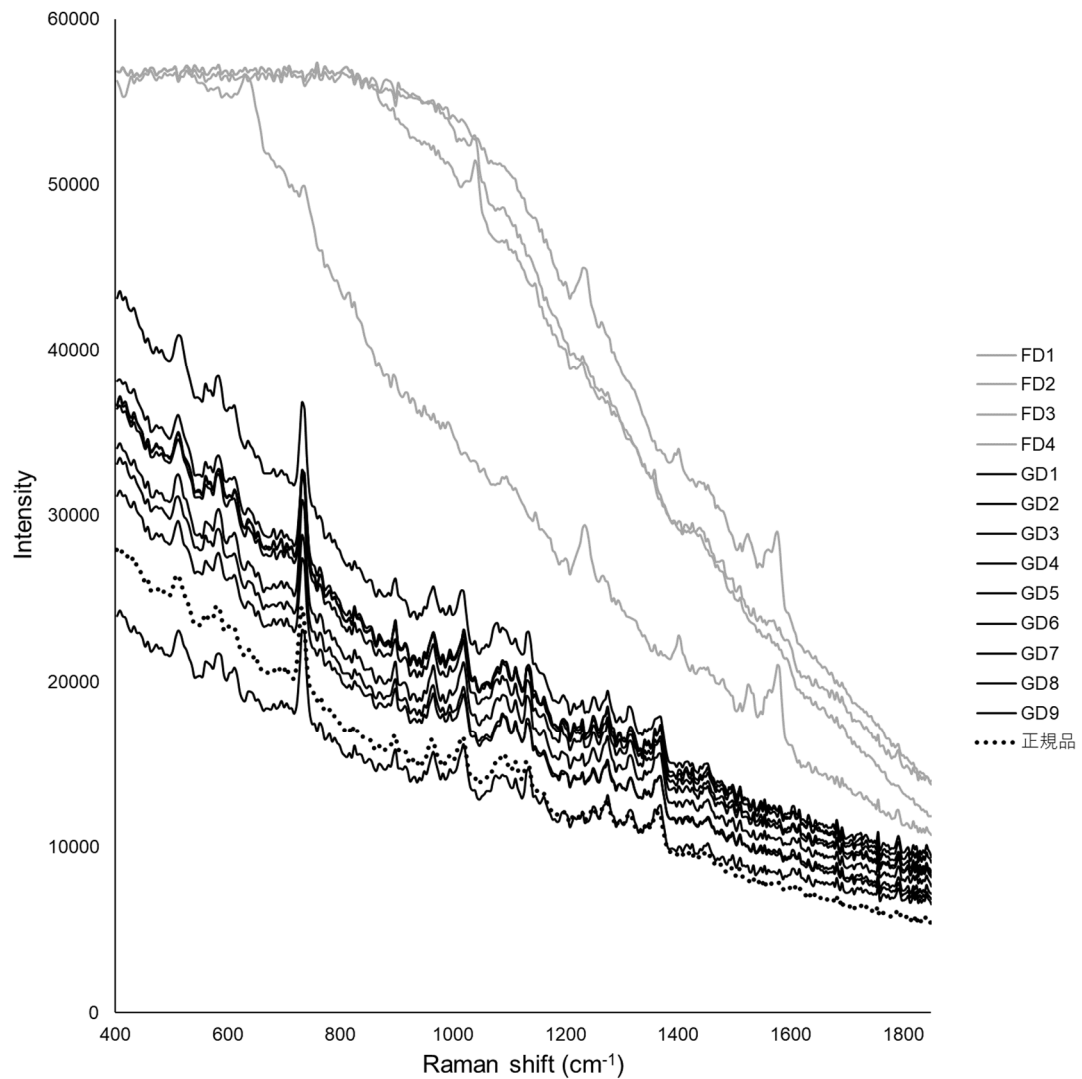
黒点線; 正規品 (5錠の平均), 黒実線; 真正品4サンプル (GV1~GV4), グレー線; 偽造品18サンプル (FV1~FV18)

Annex 4-6. バイアグラの全サンプルの前処理後ラマンスペクトル (n = 23)



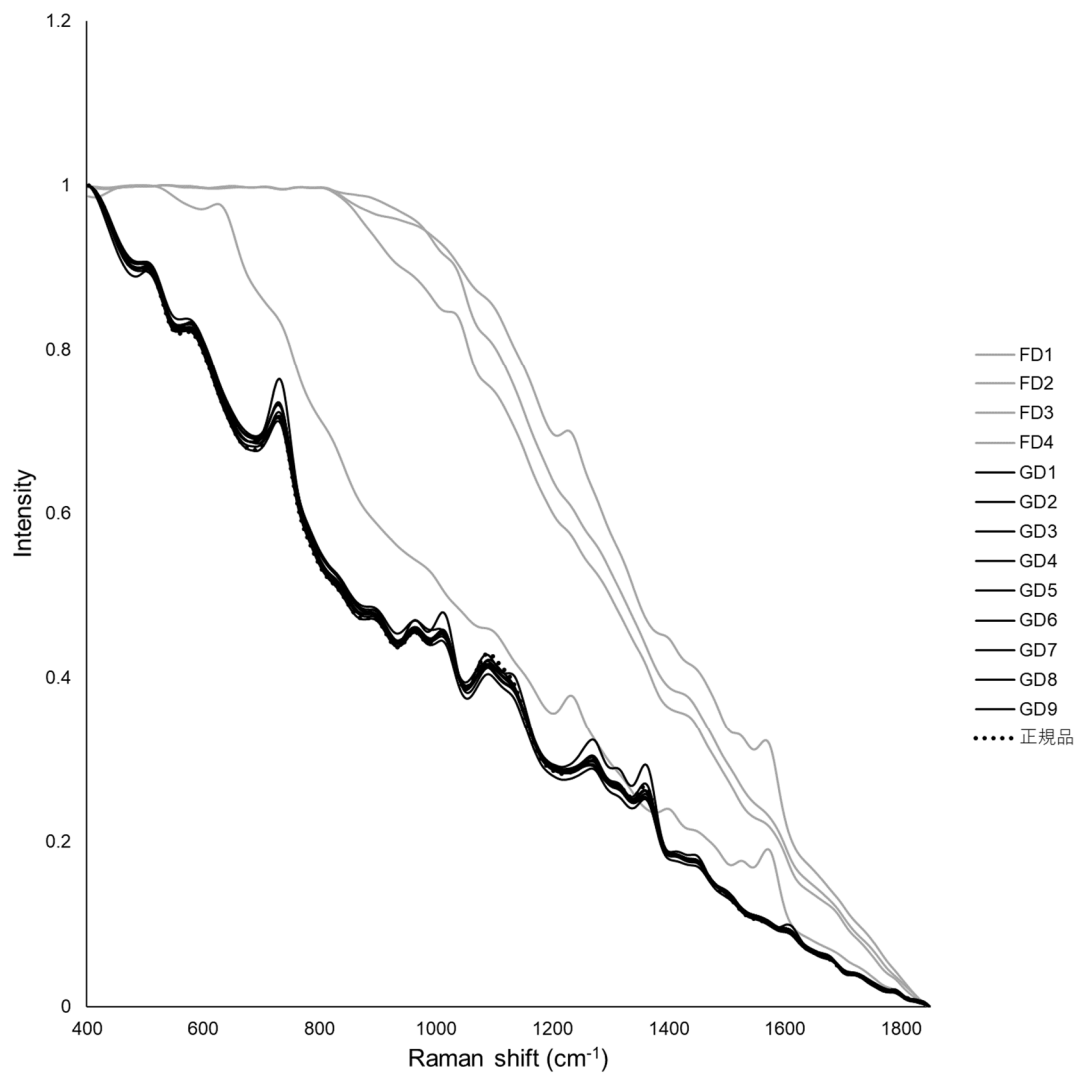
黒点線; 正規品 (5錠の平均), 黒実線; 真正品4サンプル (GV1~GV4), グレー線; 偽造品18サンプル (FV1~FV18)

Annex 4-7. ジフルカンの全サンプルのラマンスペクトル (n = 14)



黒点線; 正規品 (5 錠の平均) , 黒実線; 真正品 9 サンプル (GD1~GD9) , グレー線; 偽造品 4 サンプル (FD1~FD4)

Annex 4-8. ジフルカンの全サンプルの前処理後ラマンスペクトル (n = 14)



黒点線; 正規品 (5 錠の平均) , 黒実線; 真正品 9 サンプル (GD1~GD9) , グレー線; 偽造品 4 サンプル (FD1~FD4)

Annex 4-9. シアリスのラマンスペクトルの一致率 (1/2)

	正規品	GC1	GC2	GC3	GC4	GC5	GC6	GC7	GC8	GC9	FC1	FC2	FC3	FC4	FC5	FC6	FC7	FC8	FC9	FC10	FC11	FC12	FC13	FC14	FC15	FC16	FC17	FC18	FC19	FC20	FC21	FC22	FC23
正規品	100	99.66	99.72	99.70	99.65	99.66	99.64	99.84	99.71	99.22	96.21	96.64	97.16	97.02	97.06	95.99	95.94	96.86	88.93	96.49	89.62	97.70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GC1	99.66	100	99.98	99.94	99.97	99.98	99.96	99.94	99.95	99.89	97.56	97.98	98.37	98.09	98.00	97.20	97.36	98.10	91.60	97.64	92.36	98.77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GC2	99.72	99.98	100	99.96	99.97	99.98	99.96	99.97	99.94	99.85	97.50	97.88	98.32	98.06	97.99	97.16	97.32	98.07	91.35	97.58	92.10	98.72	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GC3	99.70	99.94	99.96	100	99.89	99.93	99.97	99.94	99.86	99.83	97.66	98.03	98.46	98.27	98.24	97.44	97.51	98.23	91.68	97.79	92.37	98.83	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GC4	99.65	99.97	99.97	99.89	100	99.99	99.90	99.93	99.97	99.86	97.33	97.72	98.18	97.87	97.73	96.88	97.15	97.93	91.03	97.37	91.84	98.60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GC5	99.66	99.98	99.98	99.93	99.99	100	99.94	99.94	99.96	99.88	97.51	97.90	98.32	98.05	97.93	97.11	97.33	98.08	91.33	97.57	92.10	98.73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GC6	99.64	99.96	99.96	99.97	99.90	99.94	100	99.92	99.89	99.88	97.74	98.17	98.56	98.33	98.28	97.52	97.59	98.29	92.04	97.89	92.73	98.93	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GC7	99.84	99.94	99.97	99.94	99.93	99.94	99.92	100	99.94	99.74	97.19	97.60	98.04	97.82	97.78	96.90	97.02	97.81	90.76	97.37	91.49	98.51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GC8	99.71	99.95	99.94	99.86	99.97	99.96	99.89	99.94	100	99.80	97.00	97.49	97.93	97.61	97.49	96.59	96.82	97.61	90.65	97.14	91.48	98.41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GC9	99.22	99.89	99.85	99.83	99.86	99.88	99.88	99.74	99.80	100	98.03	98.44	98.79	98.46	98.32	97.66	97.93	98.57	92.82	98.04	93.61	99.12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

# Annex 4-9. シアリスのラマンスペクトルの一致率 (2/2)

	正規品	GC1	GC2	GC3	GC4	GC5	GC6	GC7	GC8	GC9	FC1	FC2	FC3	FC4	FC5	FC6	FC7	FC8	FC9	FC10	FC11	FC12	FC13	FC14	FC15	FC16	FC17	FC18	FC19	FC20	FC21	FC22	FC23
FC1	96.21	97.56	97.50	97.66	97.33	97.51	97.74	97.19	97.00	98.03	100	99.70	99.66	99.69	99.59	99.67	99.76	99.70	96.83	99.60	97.08	99.51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC2	96.64	97.98	97.88	98.03	97.72	97.90	98.17	97.60	97.49	98.44	99.70	100	99.84	99.81	99.67	99.67	99.70	99.70	97.10	99.81	97.38	99.76	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC3	97.16	98.37	98.32	98.46	98.18	98.32	98.56	98.04	97.93	98.79	99.66	99.84	100	99.88	99.77	99.64	99.72	99.85	96.63	99.67	96.93	99.89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC4	97.02	98.09	98.06	98.27	97.87	98.05	98.33	97.82	97.61	98.46	99.69	99.81	99.88	100	99.90	99.79	99.75	99.83	96.51	99.80	96.68	99.78	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC5	97.06	98.00	97.99	98.24	97.73	97.93	98.28	97.78	97.49	98.32	99.59	99.67	99.77	99.90	100	99.88	99.68	99.77	96.54	99.77	96.66	99.71	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC6	95.99	97.20	97.16	97.44	96.88	97.11	97.52	96.90	96.59	97.66	99.67	99.67	99.64	99.79	99.88	100	99.78	99.70	97.41	99.79	97.46	99.50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC7	95.94	97.36	97.32	97.51	97.15	97.33	97.59	97.02	96.82	97.93	99.76	99.70	99.72	99.75	99.68	99.78	100	99.91	97.31	99.76	97.48	99.64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC8	96.86	98.10	98.07	98.23	97.93	98.08	98.29	97.81	97.64	98.57	99.70	99.70	99.85	99.83	99.77	99.70	99.91	100	96.69	99.72	96.95	99.85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC9	88.93	91.60	91.35	91.68	91.03	91.33	92.04	90.76	90.65	92.82	96.83	97.10	96.63	96.51	96.54	97.41	97.31	96.69	100	96.92	99.88	96.21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC10	96.49	97.64	97.58	97.79	97.37	97.57	97.89	97.37	97.14	98.04	99.60	99.81	99.67	99.80	99.77	99.79	99.76	99.72	96.92	100	97.05	99.68	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC11	89.62	92.36	92.10	92.37	91.84	92.10	92.73	91.49	91.48	93.61	97.08	97.38	96.93	96.68	96.66	97.46	97.48	96.95	99.88	97.05	100	96.56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC12	97.70	98.77	98.72	98.83	98.60	98.73	98.93	98.51	98.41	99.12	99.51	99.76	99.89	99.78	99.71	99.50	99.64	99.85	96.21	99.68	96.56	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FC14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	96.56	96.81	92.91	93.00	92.91	93.09	93.01
FC15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	96.55	96.80	92.90	92.99	92.90	93.08	93.00
FC16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	96.55	96.80	92.87	92.96	92.87	93.05	92.97
FC17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	96.56	96.55	96.55	100	99.91	93.17	93.25	93.19	93.30	93.24
FC18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	96.81	96.80	96.80	99.91	100	94.60	94.67	94.62	94.71	94.66
FC19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	92.91	92.90	92.87	93.17	94.60	100	100	100	99.99	99.99
FC20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	93.00	92.99	92.96	93.25	94.67	100	100	100	99.99	99.99
FC21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	92.91	92.90	92.87	93.19	94.62	100	100	100	99.99	99.99
FC22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	93.09	93.08	93.05	93.30	94.71	99.99	99.99	99.99	100	100
FC23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	93.01	93.00	92.97	93.24	94.66	99.99	99.99	99.99	100	100

Annex 4-10. レビトラのラマンスペクトルの一致率

	正規品	GL1	GL2	GL3	GL4	GL5	GL6	GL7	GL8	GL9	FL1	FL2	FL3	FL4	FL5	FL6	FL7	FL8	FL9	FL10	FL11	FL12	FL13
正規品	100	99.88	99.96	99.87	99.99	99.95	99.67	99.61	99.98	99.78	96.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GL1	99.88	100	99.78	99.92	99.87	99.74	99.92	99.85	99.89	99.95	97.33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GL2	99.96	99.78	100	99.80	99.98	99.98	99.50	99.44	99.97	99.65	95.79	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GL3	99.87	99.92	99.80	100	99.88	99.81	99.87	99.87	99.89	99.90	97.22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GL4	99.99	99.87	99.98	99.88	100	99.96	99.65	99.60	99.99	99.77	96.21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GL5	99.95	99.74	99.98	99.81	99.96	100	99.47	99.45	99.95	99.60	95.68	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GL6	99.67	99.92	99.50	99.87	99.65	99.47	100	99.95	99.69	99.95	98.04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GL7	99.61	99.85	99.44	99.87	99.60	99.45	99.95	100	99.64	99.87	97.96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GL8	99.98	99.89	99.97	99.89	99.99	99.95	99.69	99.64	100	99.80	96.33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GL9	99.78	99.95	99.65	99.90	99.77	99.60	99.95	99.87	99.80	100	97.71	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FL1	96.25	97.33	95.79	97.22	96.21	95.68	98.04	97.96	96.33	97.71	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FL2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FL3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99.95	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FL4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.95	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FL5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	100	100	100	100	100	100	100
FL6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-
FL7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	100	100	100	100	100	100	100
FL8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	100	100	100	100	100	100	100
FL9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	100	100	100	100	100	100	100
FL10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	100	100	100	100	100	100	100
FL11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	100	100	100	100	100	100	100
FL12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	100	100	100	100	100	100	100
FL13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	100	100	100	100	100	100	100



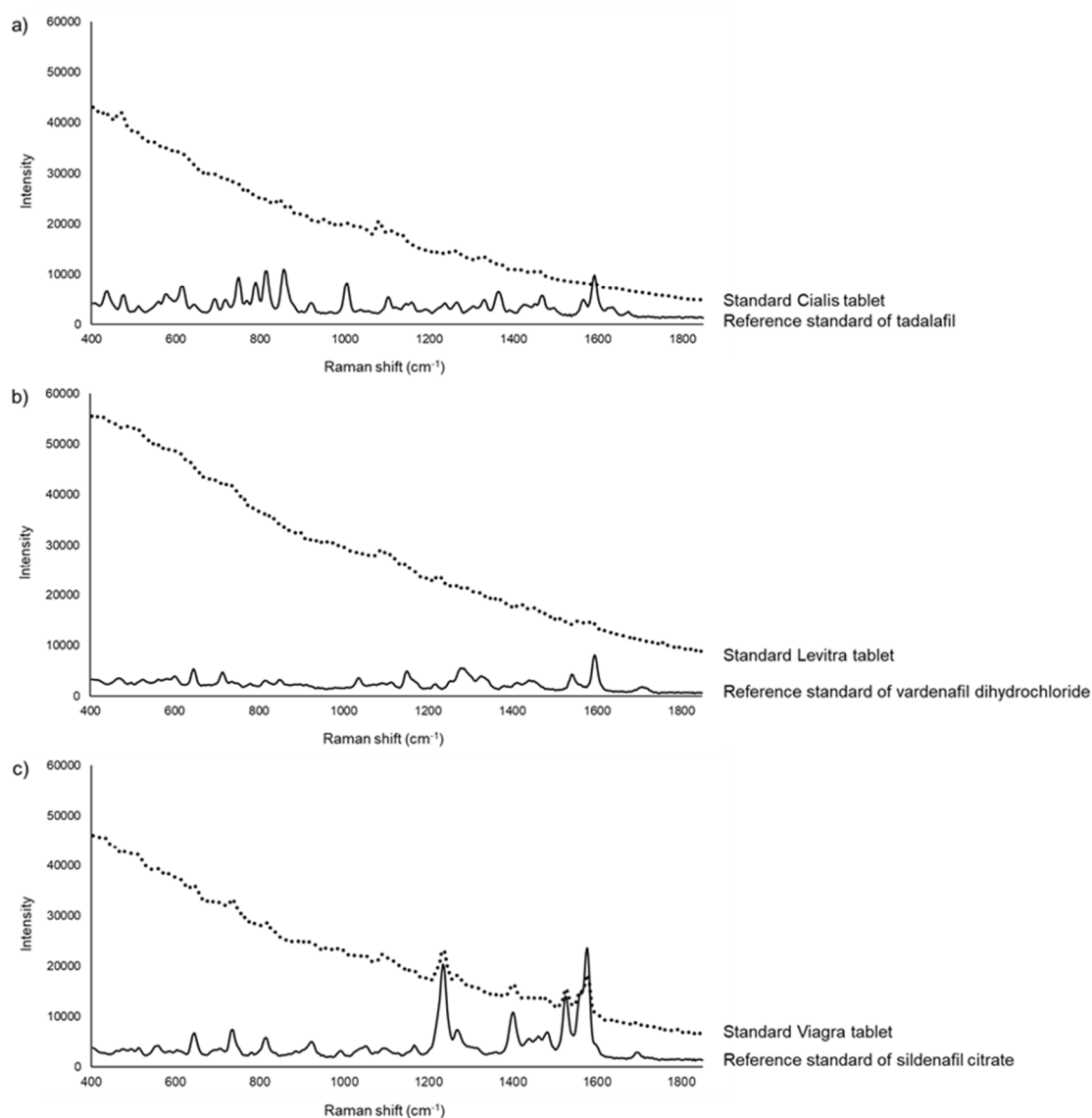
Annex 4-11. バイアグラのラマンスペクトルの一致率

	正規品	GV1	GV2	GV3	GV4	FV1	FV2	FV3	FV4	FV5	FV6	FV7	FV8	FV9	FV10	FV11	FV12	FV13	FV14	FV15	FV16	FV17	FV18
正規品	100	99.05	99.38	99.61	99.23	99.22	99.49	95.23	87.11	93.12	99.44	94.58	99.32	99.38	97.9	98.11	98.28	92.94	94.55	96.81	97.79	-	-
GV1	99.05	100	98.99	99.72	99.90	99.72	99.69	97.67	89.41	95.53	99.72	96.71	99.62	99.65	98.58	99.73	99.73	95.46	96.84	99.04	99.25	-	-
GV2	99.38	98.99	100	99.72	99.45	99.33	99.18	97.12	91.33	95.86	98.97	96.86	98.57	98.70	99.09	97.93	98.81	95.77	96.85	97.81	98.60	-	-
GV3	99.61	99.72	99.72	100	99.89	99.77	99.75	97.29	89.96	95.48	99.67	96.65	99.45	99.52	98.95	99.03	99.41	95.39	96.70	98.44	99.03	-	-
GV4	99.23	99.90	99.45	99.89	100	99.81	99.68	97.85	90.35	95.99	99.67	97.08	99.48	99.54	98.94	99.46	99.73	95.92	97.19	99.00	99.28	-	-
FV1	99.22	99.72	99.33	99.77	99.81	100	99.62	97.59	90.10	95.70	99.54	96.82	99.39	99.41	99.20	99.25	99.51	95.72	96.95	98.7	99.08	-	-
FV2	99.49	99.69	99.18	99.75	99.68	99.62	100	96.78	88.28	94.59	99.94	95.96	99.82	99.85	98.43	99.31	99.34	94.39	95.94	98.30	98.69	-	-
FV3	95.23	97.67	97.12	97.29	97.85	97.59	96.78	100	96.21	99.52	96.57	99.78	96.01	96.09	98.69	97.62	98.84	99.42	99.83	99.52	99.11	-	-
FV4	87.11	89.41	91.33	89.96	90.35	90.1	88.28	96.21	100	98.33	87.55	97.51	86.30	86.55	94.25	88.48	91.71	98.43	97.44	93.31	93.50	-	-
FV5	93.12	95.53	95.86	95.48	95.99	95.70	94.59	99.52	98.33	100	94.19	99.86	93.36	93.51	97.91	95.20	97.15	99.89	99.85	98.18	97.93	-	-
FV6	99.44	99.72	98.97	99.67	99.67	99.54	99.94	96.57	87.55	94.19	100	95.59	99.95	99.96	98.04	99.48	99.31	93.97	95.59	98.28	98.48	-	-
FV7	94.58	96.71	96.86	96.65	97.08	96.82	95.96	99.78	97.51	99.86	95.59	100	94.86	94.98	98.60	96.38	98.09	99.72	99.94	98.83	98.73	-	-
FV8	99.32	99.62	98.57	99.45	99.48	99.39	99.82	96.01	86.30	93.36	99.95	94.86	100	99.99	97.55	99.48	99.08	93.16	94.89	97.97	98.13	-	-
FV9	99.38	99.65	98.70	99.52	99.54	99.41	99.85	96.09	86.55	93.51	99.96	94.98	99.99	100	97.63	99.46	99.11	93.30	95.01	98.01	98.18	-	-
FV10	97.90	98.58	99.09	98.95	98.94	99.20	98.43	98.69	94.25	97.91	98.04	98.60	97.55	97.63	100	97.78	99.00	97.96	98.65	98.63	99.29	-	-
FV11	98.11	99.73	97.93	99.03	99.46	99.25	99.31	97.62	88.48	95.20	99.48	96.38	99.48	99.46	97.78	100	99.65	95.07	96.51	99.21	98.84	-	-
FV12	98.28	99.73	98.81	99.41	99.73	99.51	99.34	98.84	91.71	97.15	99.31	98.09	99.08	99.11	99.00	99.65	100	97.02	98.16	99.71	99.60	-	-
FV13	92.94	95.46	95.77	95.39	95.92	95.72	94.39	99.42	98.43	99.89	93.97	99.72	93.16	93.3	97.96	95.07	97.02	100	99.81	98.05	97.89	-	-
FV14	94.55	96.84	96.85	96.70	97.19	96.95	95.94	99.83	97.44	99.85	95.59	99.94	94.89	95.01	98.65	96.51	98.16	99.81	100	98.91	98.79	-	-
FV15	96.81	99.04	97.81	98.44	99.00	98.70	98.30	99.52	93.31	98.18	98.28	98.83	97.97	98.01	98.63	99.21	99.71	98.05	98.91	100	99.48	-	-
FV16	97.79	99.25	98.60	99.03	99.28	99.08	98.69	99.11	93.50	97.93	98.48	98.73	98.13	98.18	99.29	98.84	99.60	97.89	98.79	99.48	100	-	-
FV17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	90.72
FV18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90.72	100

Annex 4-12. ジフルカンのラマンスペクトルの一致率

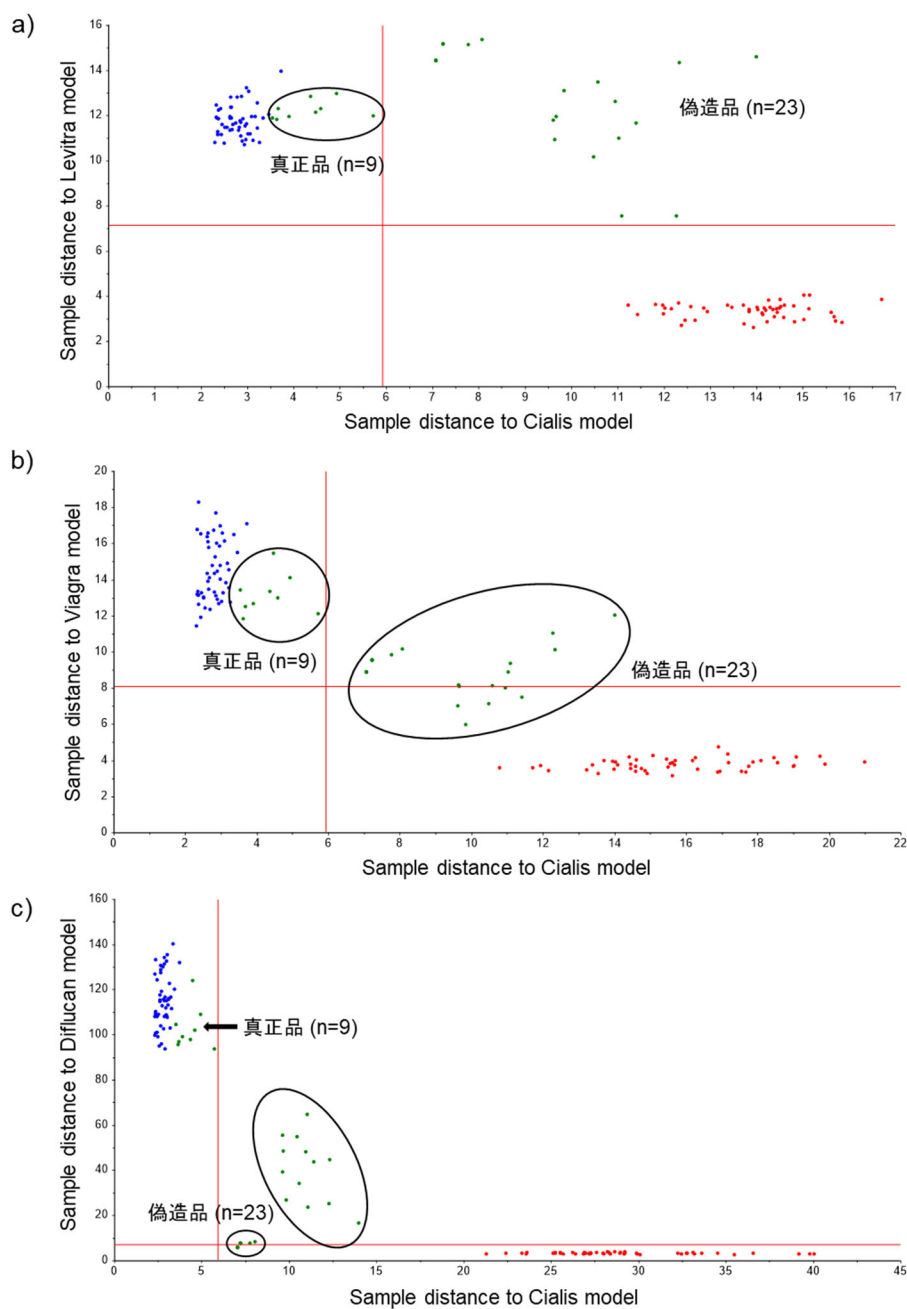
	正規品	GD1	GD2	GD3	GD4	GD5	GD6	GD7	GD8	GD9	FD1	FD2	FD3	FD4
正規品	100	99.77	99.90	99.90	99.84	99.94	98.79	99.86	99.81	99.77	-	-	-	-
GD1	99.77	100	99.87	99.83	99.56	99.74	98.27	99.82	99.75	99.74	-	-	-	-
GD2	99.90	99.87	100	99.91	99.72	99.87	98.44	99.89	99.85	99.85	-	-	-	-
GD3	99.90	99.83	99.91	100	99.75	99.91	98.6	99.89	99.85	99.85	-	-	-	-
GD4	99.84	99.56	99.72	99.75	100	99.85	99.41	99.87	99.87	99.82	-	-	-	-
GD5	99.94	99.74	99.87	99.91	99.85	100	98.92	99.87	99.88	99.87	-	-	-	-
GD6	98.79	98.27	98.44	98.6	99.41	98.92	100	98.95	99.01	98.97	-	-	-	-
GD7	99.86	99.82	99.89	99.89	99.87	99.87	98.95	100	99.94	99.89	-	-	-	-
GD8	99.81	99.75	99.85	99.85	99.87	99.88	99.01	99.94	100	99.93	-	-	-	-
GD9	99.77	99.74	99.85	99.85	99.82	99.87	98.97	99.89	99.93	100	-	-	-	-
FD1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	99.49	98.70	-
FD2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.49	100	97.44	-
FD3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98.70	97.44	100	-
FD4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100

Annex 4-13. シアリス、レビトラ、バイアグラのフィルムコーティングされていない表面におけるラマンスペクトルと、有効成分の標準品のラマンスペクトル



a) シアリスの正規品と tadalafil, b) レビトラの正規品と vardenafil dihydrochloride, c) バイアグラの正規品と sildenafil citrate

Annex 5-1. シアリスのテストサンプルの各モデルに対するクーマンスプロット



a) シアリス正規品モデル対レビトラ正規品モデル

青; シアリス正規品, 緑; シアリス全サンプル, 赤; レビトラ正規品

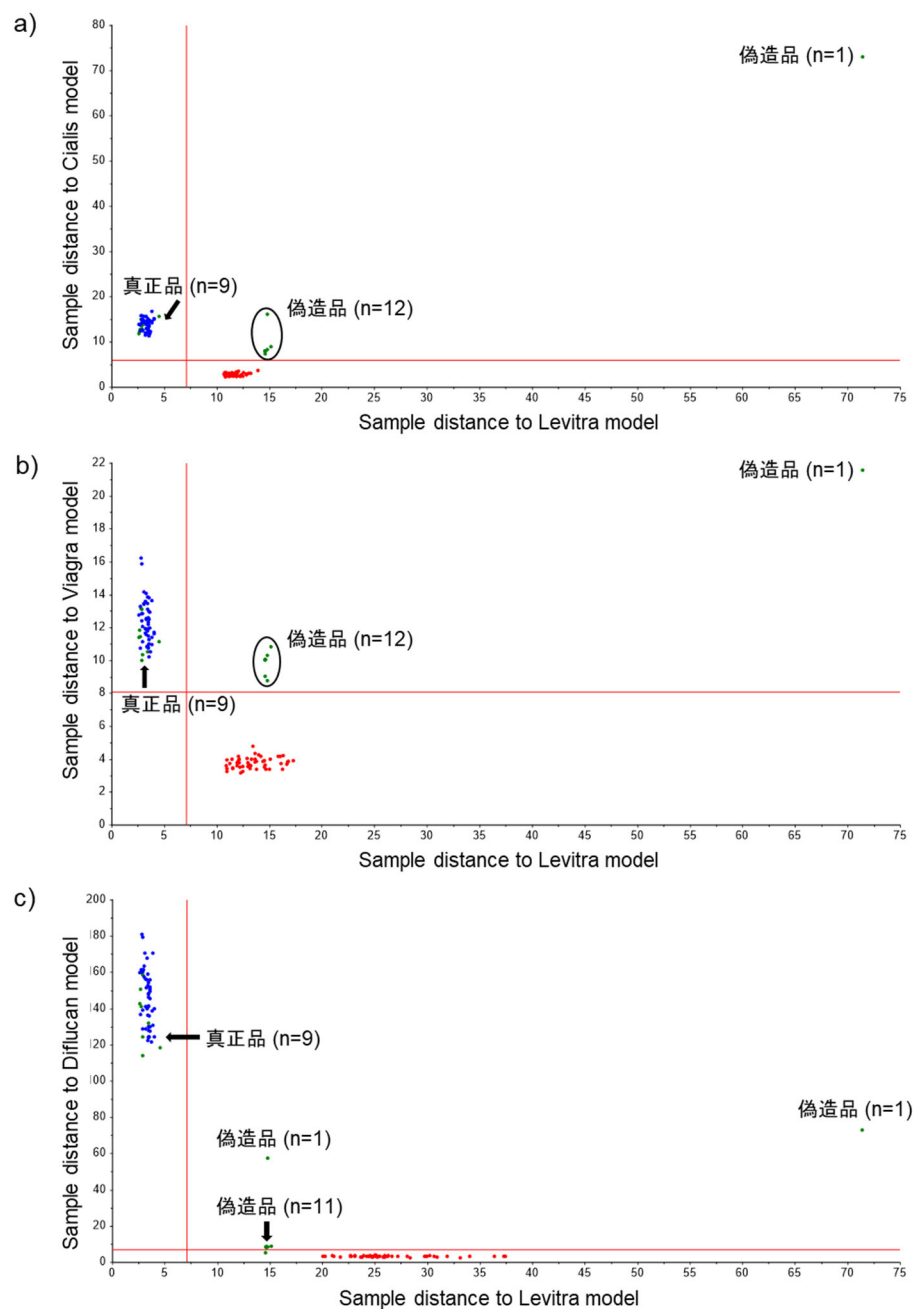
b) シアリス正規品モデル対バイアグラ正規品モデル

青; シアリス正規品, 緑; シアリス全サンプル, 赤; バイアグラ正規品

c) シアリス正規品モデル対ジフルカン正規品モデル

青; シアリス正規品, 緑; シアリス全サンプル, 赤; ジフルカン正規品

Annex 5-2. レビトラのテストサンプルの各モデルに対するクーマンズプロット



a) レビトラ正規品モデル対シアリス正規品モデル

青; レビトラ正規品, 緑; レビトラ全サンプル, 赤; シアリス正規品

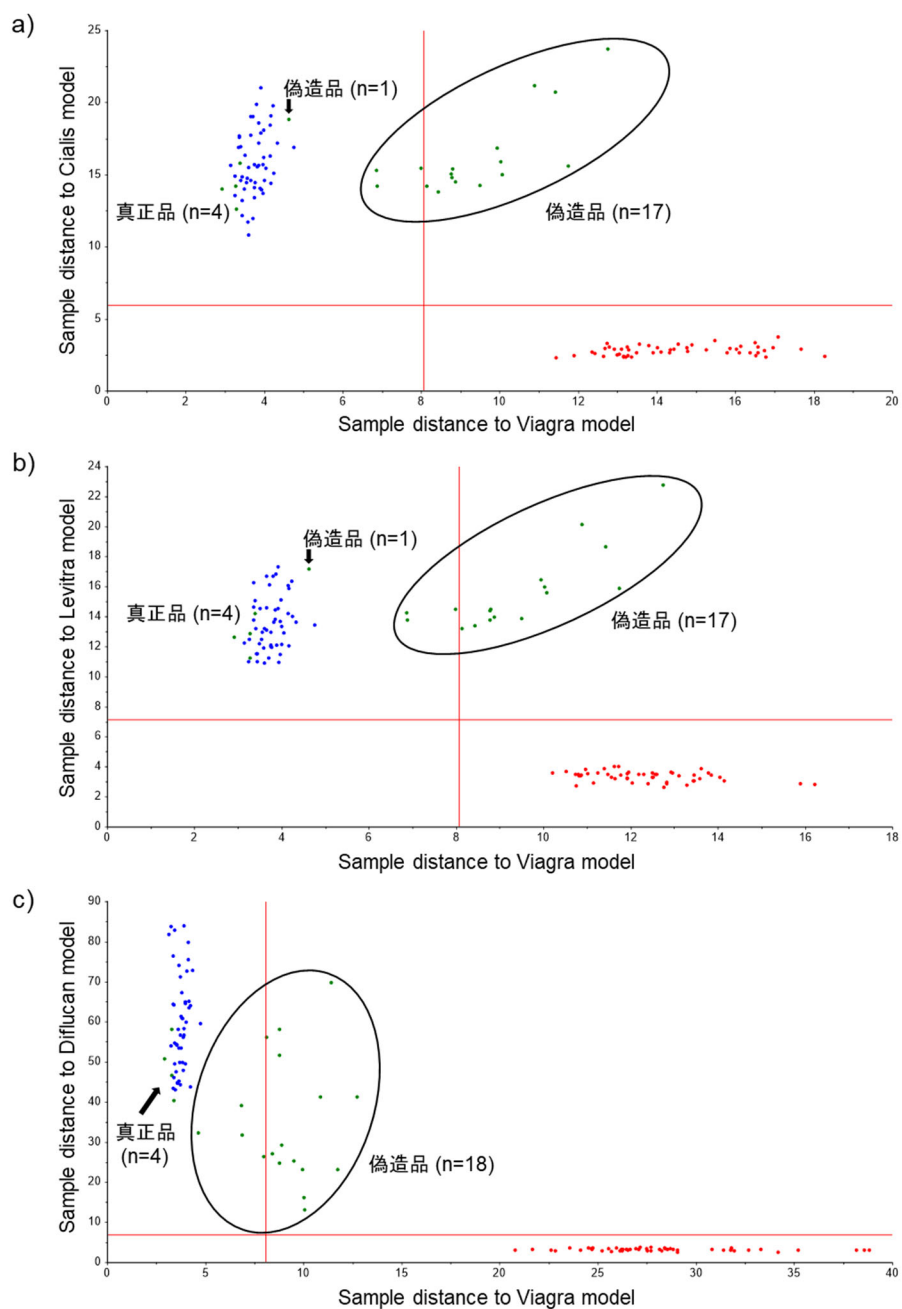
b) レビトラ正規品モデル対バイアグラ正規品モデル

青; レビトラ正規品, 緑; レビトラ全サンプル, 赤; バイアグラ正規品

c) シアリス正規品モデル対ジフルカン正規品モデル

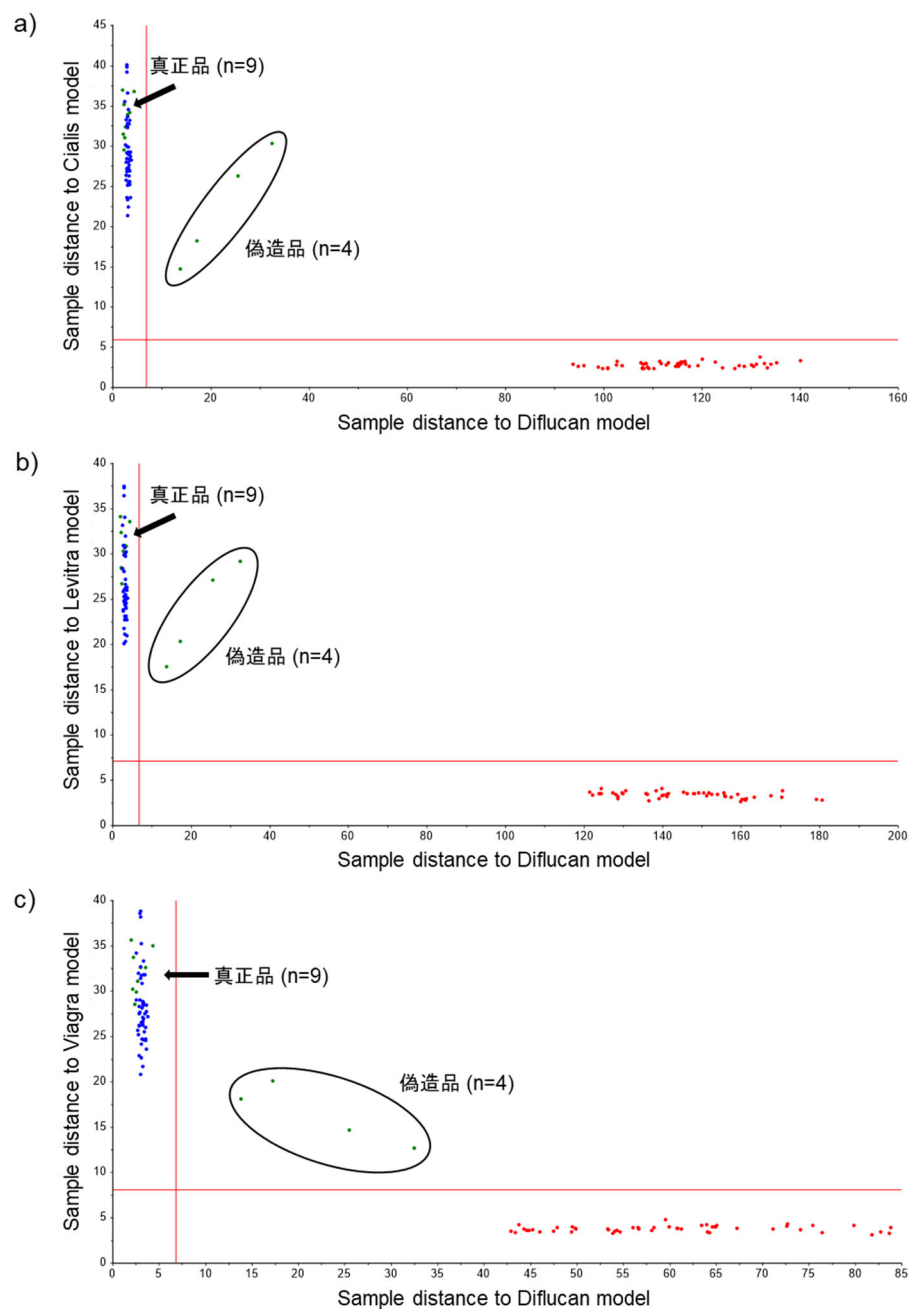
青; レビトラ正規品, 緑; レビトラ全サンプル, 赤; ジフルカン正規品

Annex 5-3. バイアグラのテストサンプルの各モデルに対するクーマンズプロット



- a) バイアグラ正規品モデル対シアリス正規品モデル  
 青; バイアグラ正規品, 緑; バイアグラ全サンプル, 赤; シアリス正規品
- b) バイアグラ正規品モデル対レビトラ正規品モデル  
 青; バイアグラ正規品, 緑; バイアグラ全サンプル, 赤; レビトラ正規品
- c) バイアグラ正規品モデル対ジフルカン正規品モデル  
 青; バイアグラ正規品, 緑; バイアグラ全サンプル, 赤; ジフルカンの正規品

Annex 5-4. ジフルカンのテストサンプルの各モデルに対するクーマンズプロット



a) ジフルカン正規品モデル対シアリス正規品モデル

青; ジフルカン正規品, 緑; ジフルカン全サンプル, 赤; シアリス正規品

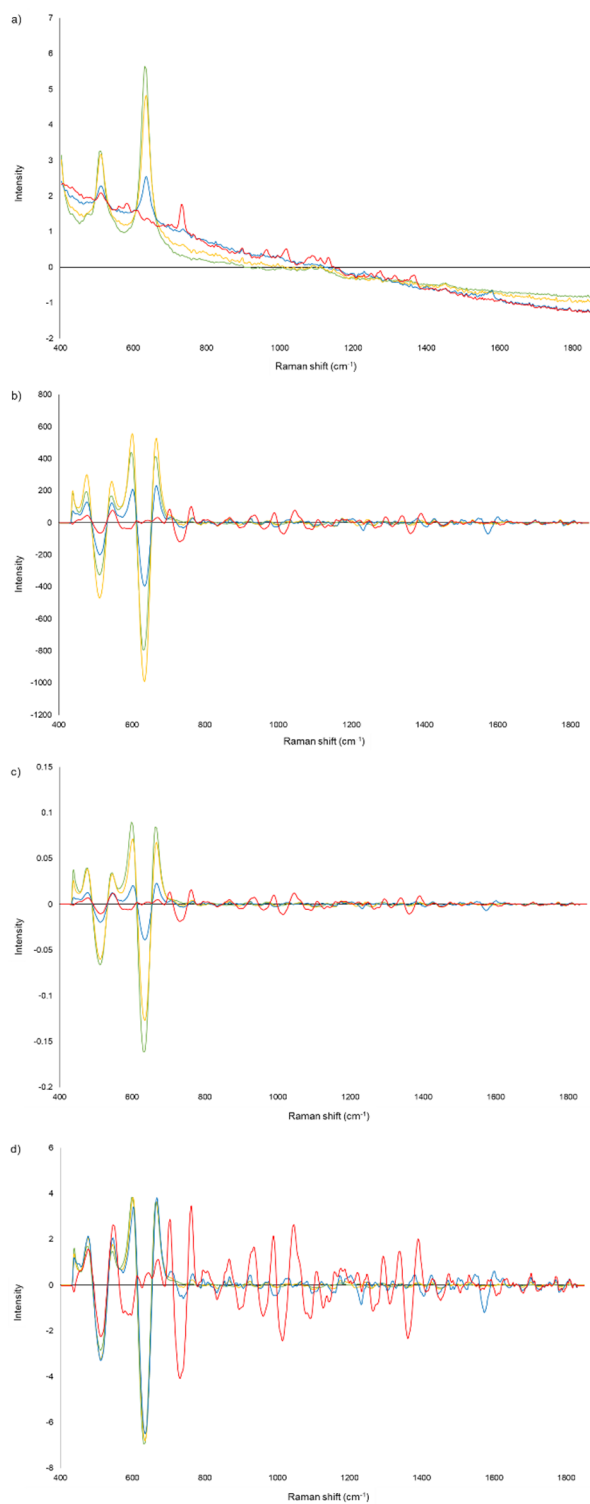
b) ジフルカン正規品モデル対レビトラ正規品モデル

青; ジフルカン正規品, 緑; ジフルカン全サンプル, 赤; レビトラ正規品

c) ジフルカン正規品モデル対バイアグラ正規品モデル

青; ジフルカン正規品, 緑; ジフルカン全サンプル, 赤; バイアグラ正規品

## Annex 5-5. 前処理後の正規品のラマンスペクトル

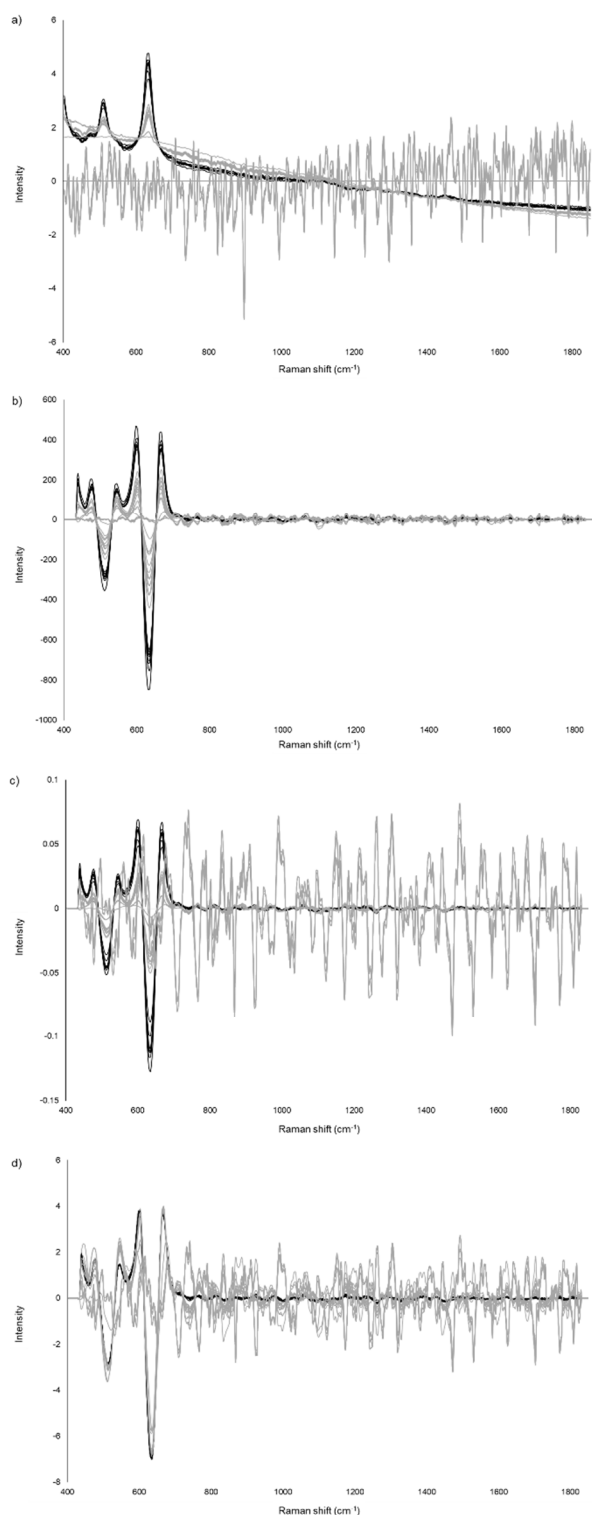


a) SNV 後のスペクトル, b) SG 後のスペクトル, c) SNV + SG 後のスペクトル, d) SG + SNV 後のスペクトル

緑; シアリス, 黄色; レビトラ, 青; バイアグラ, 赤; ジフルカン



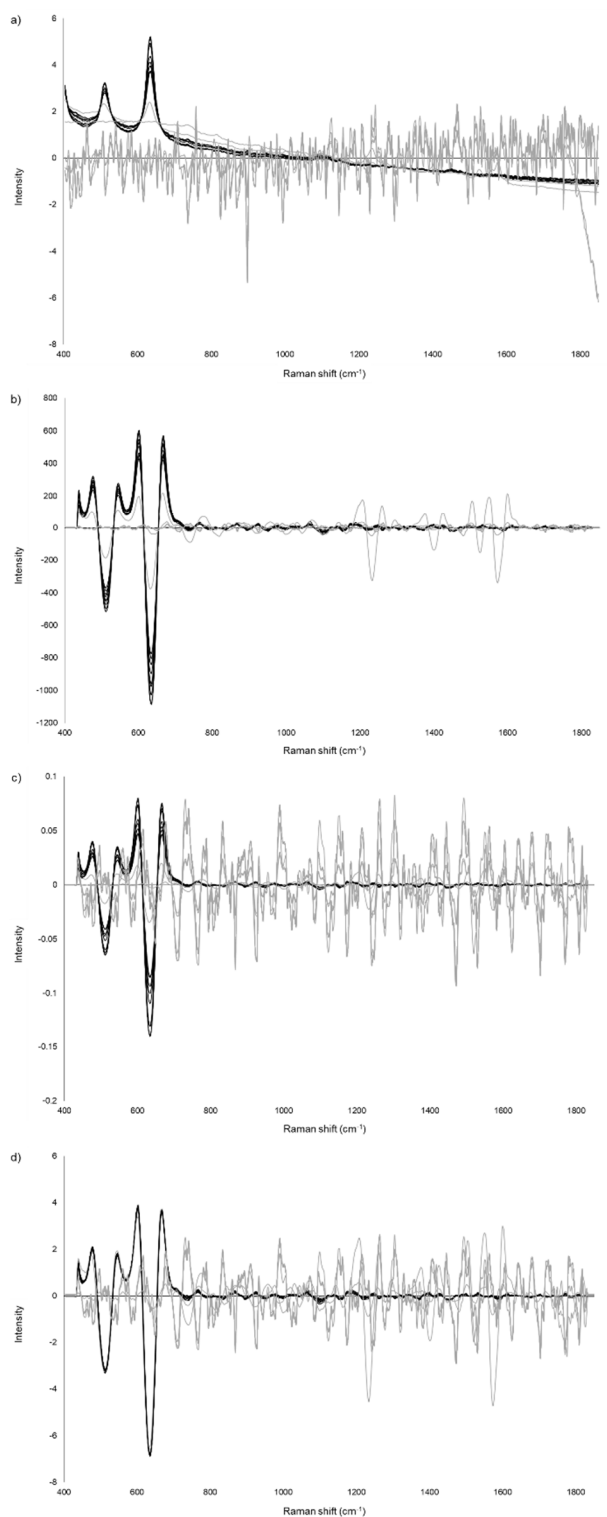
# Annex 5-6. 前処理後のシアリスのラマンスペクトル



a) SNV 後のスペクトル, b) SG 後のスペクトル, c) SNV + SG 後のスペクトル, d) SG + SNV 後のスペクトル

黒; 真正品 (n = 9) , グレー; 偽造品 (n = 23)

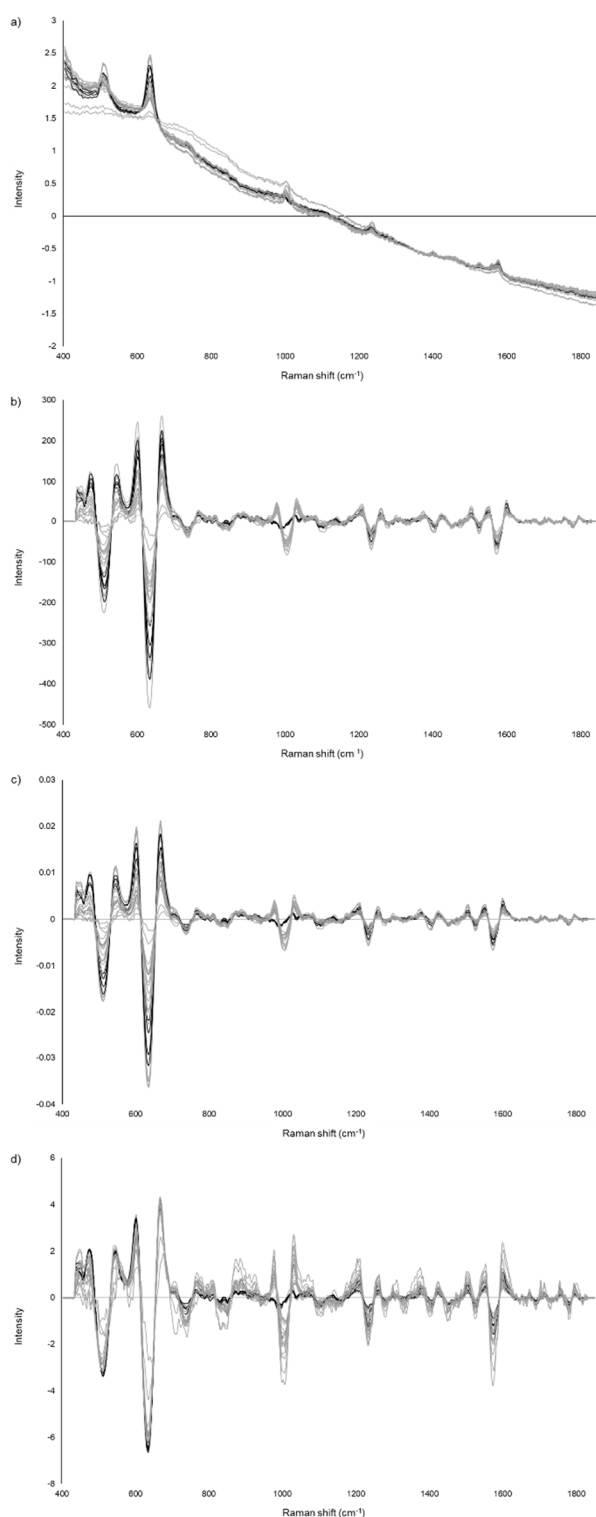
# Annex 5-7. 前処理後のレビトラのラマンスペクトル



a) SNV 後のスペクトル, b) SG 後のスペクトル, c) SNV + SG 後のスペクトル, d) SG + SNV 後のスペクトル

黒; 真正品 (n = 9) , グレー; 偽造品 (n = 13)

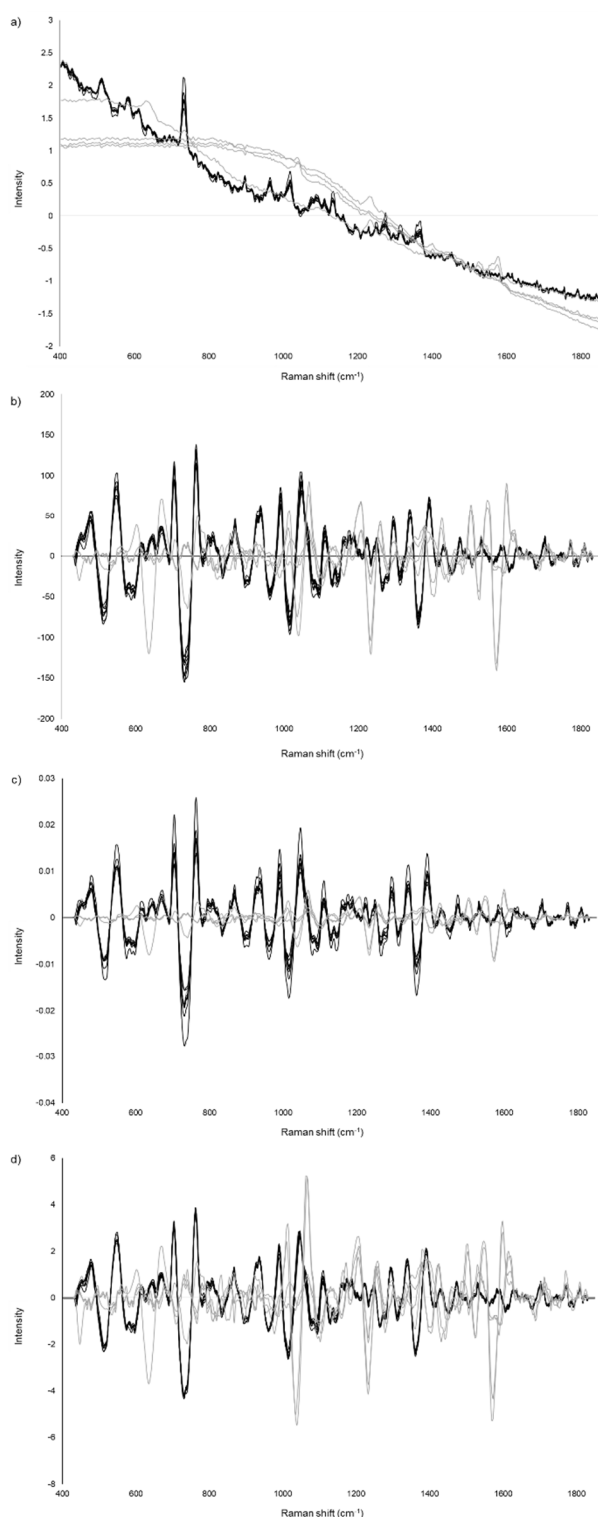
# Annex 5-8. 前処理後のバイアグラのラマンスペクトル



a) SNV 後のスペクトル, b) SG 後のスペクトル, c) SNV + SG 後のスペクトル, d) SG + SNV 後のスペクトル

黒; 真正品 (n = 4) , グレー; 偽造品 (n = 18)

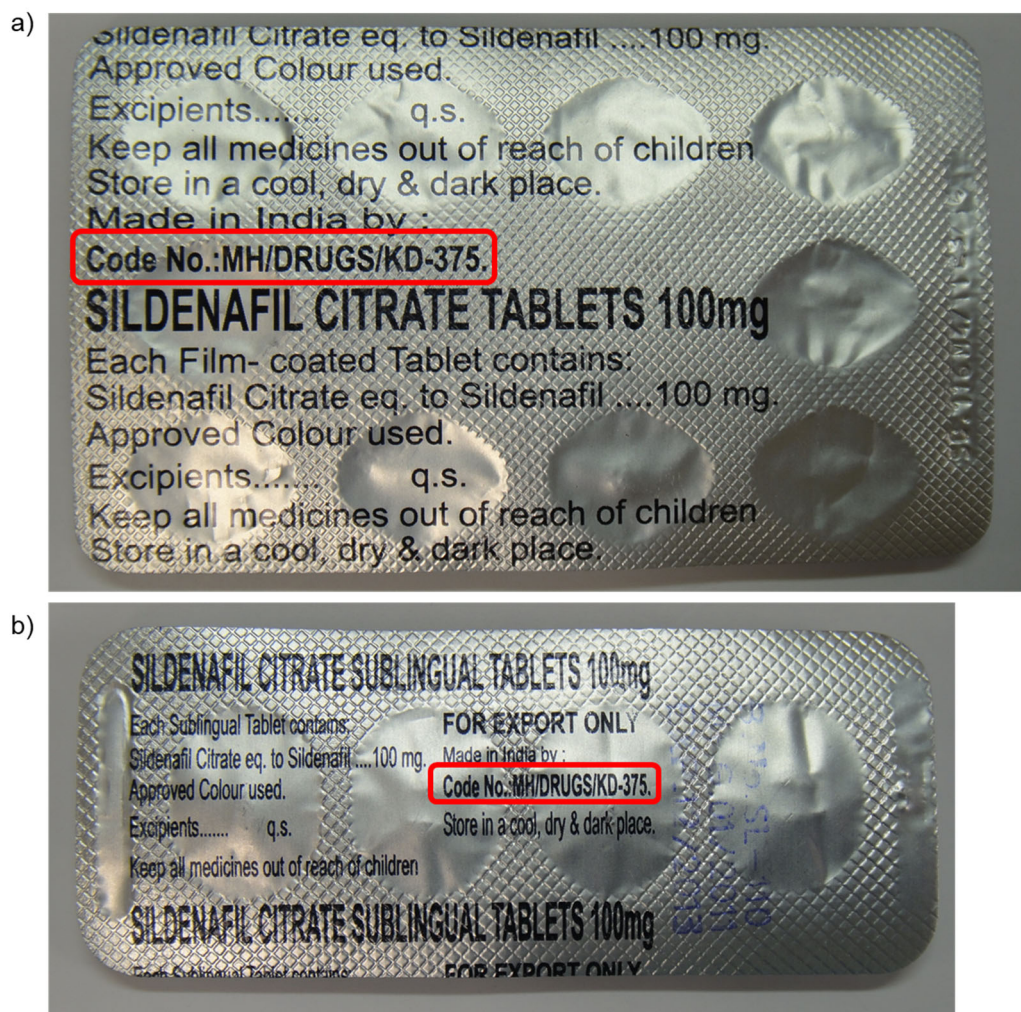
# Annex 5-9. 前処理後のジフルカンのラマンスペクトル



a) SNV 後のスペクトル, b) SG 後のスペクトル, c) SNV + SG 後のスペクトル, d) SG + SNV 後のスペクトル

黒; 真正品 (n = 9) , グレー; 偽造品 (n = 4)

Annex 7-1. ジェネリック B とジェネリック D の外観



a) サンプル No. 29 (ジェネリック B) , b) サンプル No. 28 (ジェネリック D)

Annex 7-2. ジェネリック K の外観

a)

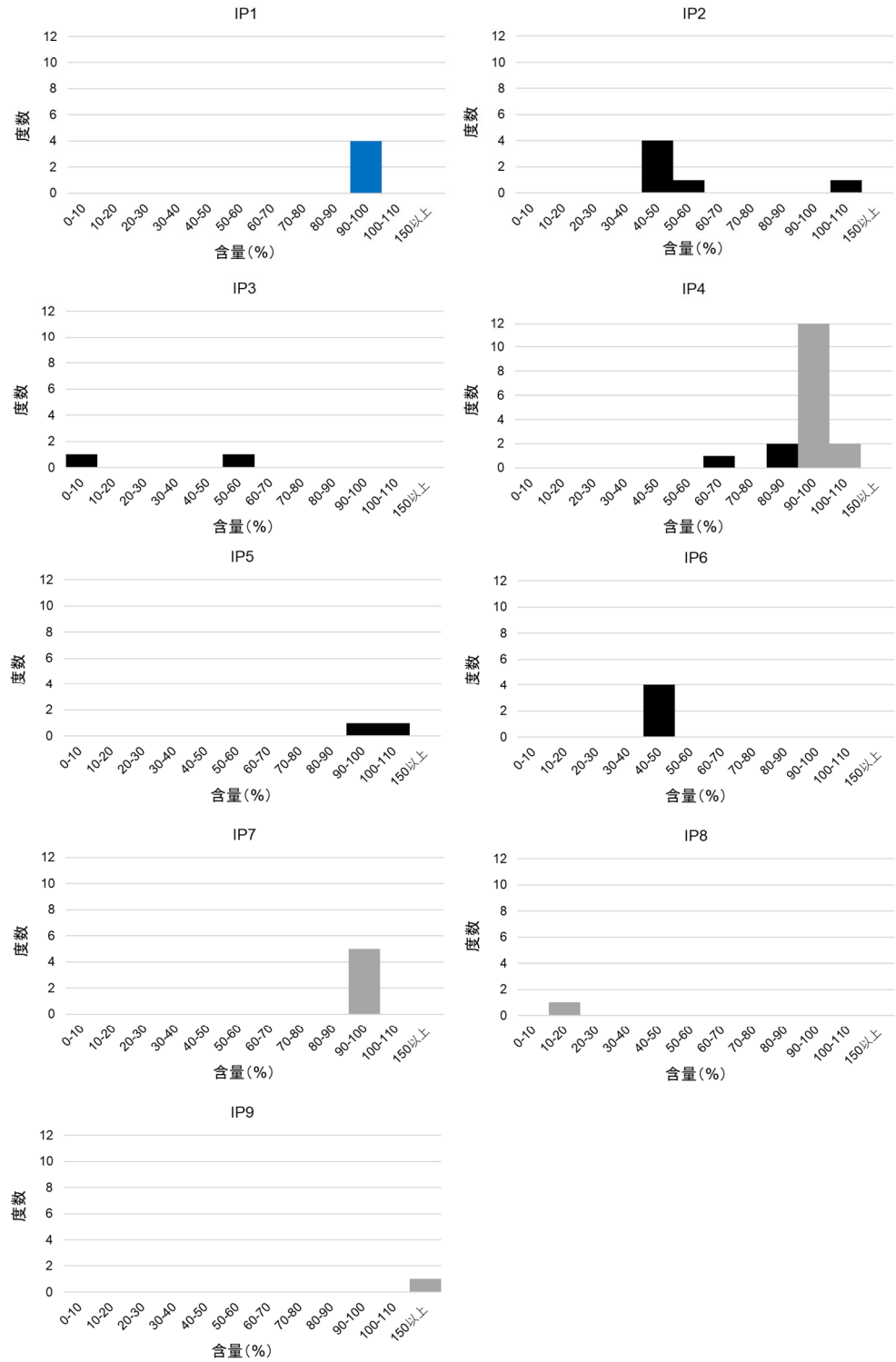


b)



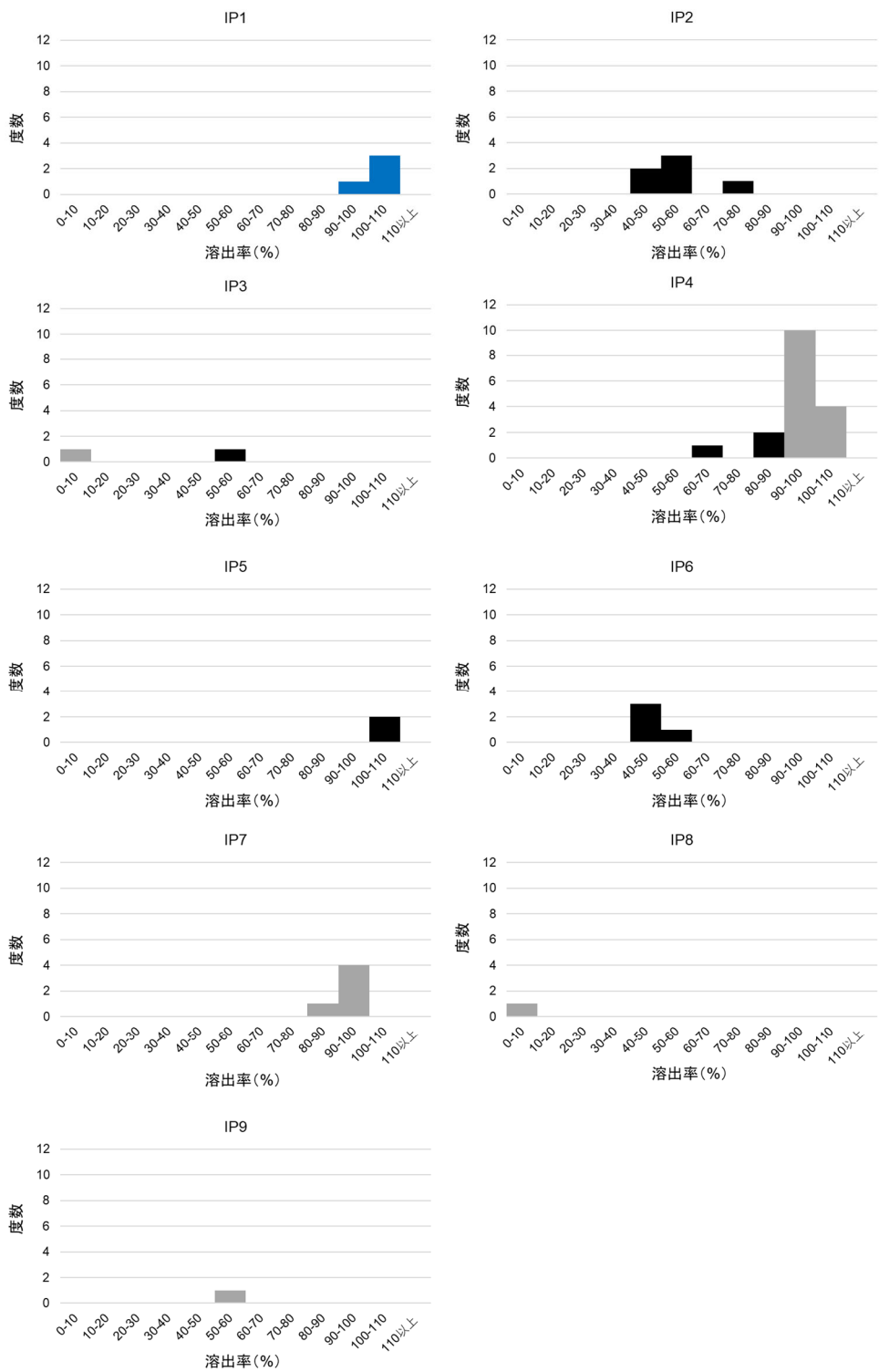
a) サンプル No. 36, b) サンプル No. 42

Annex 7-3. 各 IP におけるサンプルの API 含量と真正性



青; 真正品 (n = 4) , 黒; 偽造品 (n = 16) , グレー; 真正性不明 (n = 22)  
ジェネリックは全て真正性不明

Annex 7-4. 各 IP におけるサンプルの溶出率と真正性



青; 真正品 (n = 4) , 黒; 偽造品 (n = 16) , グレー; 真正性不明 (n = 22)  
ジェネリックは全て真正性不明