C型肝炎治療薬の偽造品に関する成分分析

内山奈穂子,* 鎌倉浩之, 政田さやか, 辻本 恭, 細江潤子,
徳本廣子, 丸山卓郎, 合田幸広, 袴塚高志

Chemical Analysis of Counterfeit Hepatitis C Drug Found in Japan

Nahoko Uchiyama,* Hiroyuki Kamakura, Sayaka Masada, Takashi Tsujimoto, Junko Hosoe,
Hiroko Tokumoto, Takuro Maruyama, Yukihiro Goda, and Takashi Hakamatsuka
National Institute of Health Sciences (NIHS); 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan.

(Received June 5, 2017; Accepted July 4, 2017; Advance publication released online July 19, 2017)

In January 2017, counterfeits of the hepatitis C drug 'HARVONI® Combination Tablets' (HARVONI®) were found at a pharmacy chain through unlicensed suppliers in Japan. A total of five lots of counterfeit HARVONI® (samples 1–5) bottles were found, and the ingredients of the bottles were all in tablet form. Among them, two differently shaped tablets were present in two of the bottles (categorized as samples 2A, 2B, 4A, and 4B). We analyzed the total of seven samples by high-resolution LC-MS, GC-MS and NMR. In samples 2A, 3 and 4B, sofosbuvir, the active component of another hepatitis C drug, SOVALDI® Tablets 400 mg (SOVALDI®), was detected. In sample 4A, sofosbuvir and ledipasvir, the active components of HARVONI®, were found. A direct comparison of the four samples and genuine products showed that three samples (2A, 3, 4B) are apparently SOVALDI® and that sample 2A is HARVONI®. In samples 1 and 5, several vitamins but none of the active compounds usually found in HARVONI® (*i.e.*, sofosbuvir and ledipasvir) were detected. Our additional investigation indicates that these two samples are likely to be a commercial vitamin supplement distributed in Japan. Sample 2B, looked entirely different from HARVONI® and contained several herbal constituents (such as ephedrine and glycyrrhizin) that are used in Japanese Kampo formulations. A further analysis indicated that sample 2B is likely to be a Kampo extract tablet of Shoseiryuto which is distributed in Japan. Considering this case, it is important to be vigilant to prevent a recurrence of distribution of counterfeit drugs.

Key words—counterfeit drug; hepatitis C drug; GC-MS; LC-MS; NMR

緒 言

日本を含めて世界的に偽造薬の流通は問題となっているが、日本においてこれまでに報告されている医薬品の偽造品は、強壮作用や痩身作用を暗に標榜して無承認無許可医薬品として通常の医薬品ルートを通さず販売されているものが多い。特にシルデナフィル関連の強壮薬の偽造品はインターネットを介した個人輸入などにより国内に流通している例が多く報告されている。¹⁻⁷⁾ 今回新たな種類の偽造薬として、C型肝炎治療薬「ハーボニー®配合錠」の偽造品が流通する事案が平成29年1月に発生した。⁸⁻¹²⁾ また、本偽造品は、従来の流通ルートと異なり、医薬品の卸売販売業者及び薬局を通じて患者

に渡っており、この点でも注目すべき新たな事案であった。

C型肝炎治療薬「ハーボニー®配合錠」は、2015年9月より国内で販売が開始された医薬品であり、その有効成分としてソホスブビル及びレジパスビルの2化合物を含有する。また、ソホスブビルを有効成分としたC型肝炎治療薬「ソバルディ®錠 400 mg」は、「ハーボニー®配合錠」販売以前の2015年5月に国内販売が開始されている。その製品形態は、ブリストア®(press through pack; PTP)包装シートなどのように直接薬の形態が分かるものではなく、ボトル包装であり、直接ボトルの中身が確認できない形態であった。また、「ハーボニー®配合錠」は非常に高額な医薬品であるが、その偽造品は、既に2016年3月にイスラエルで発見されている。¹³⁾ 偽造品のボトルは、インドで製造されたプラスチックボトルがスイスの商社を経由して輸入されたもの

Table 1. Samples Used in This Study

Sample	Appearance form/Form and color after crushing	Size: Length×Width×Thickness (mm)	Weight (mg)
Sample 1	Yellow oblong tablet/Yellow powder	8.9×20.4×7.7	1488
Sample 2A	Yellow oblong tablet/White powder	9.1×20.2×7.0	1232
Sample 2B	Violet round tablet/Brown powder (Characteristic odor like crude drugs or herbs)	9.1 (i.d.)×5.3	337
Sample 3	Yellow oblong tablet/White powder	9.1×20.3×7.1	1236
Sample 4A	Orange diamond tablet/White powder	10.4×19.8×6.9	1044
Sample 4B	Yellow oblong tablet/White powder	9.2×20.3×7.2	1272
Sample 5	Yellow oblong tablet/Yellow powder	8.9×20.4×7.7	1534

であり、「ハーボニー®配合錠」の正規品は橙色ひし形の錠剤であるが、偽造品は白色の錠剤を含んでいた。¹³⁾ 一方、今回本事案で発見された偽造品のボトルは、奈良県内のチェーン薬局から調剤された上で、患者に渡っていた。厚生労働省の調査では、チェーン薬局の経営会社が、製造販売業者が指定する卸売販売業者から仕入れる「正規ルート」とは異なる流通経路で本剤を入手していたことが判明している。⁸⁻¹²⁾ 最終的に確認された偽造品のボトルは5種類の製品ロットがあり、合計15本であった。このうち薬局で5本が発見され、卸売販売業者で10本が発見された。⁸⁻¹²⁾

本研究では、本事案で発見されたこれら偽造品の実態把握のため、GC-MS、高分解能 LC-MS 及び NMR による分析を行ったので報告する。¹²⁾

実験方法

1. 試料及び調製法 奈良県内の薬局で見つかったハーボニー®配合錠の偽造品ロット別の5製品（すべて錠剤）を入手した。なお、同一のボトルに2種類の錠剤が認められた2製品については、各錠剤をA、Bとし、計7検体を分析した（Table 1）。各検体の外観及び粉碎時の色・形状等は Table 1 に示した。また、各検体の写真は、厚生労働省の報道発表資料に掲載されている。⁹⁻¹²⁾ 各検体を粉碎した後、粉末50 mg にメタノール2 mL を加えて20分間超音波処理し、フィルターろ過したものを試料原液（25 mg/mL）とした。試料原液は適宜希釈し試料溶液とした。

2. 試薬 対照品として、ギリアド社より提供された正規品（ハーボニー®配合錠、ソバルディ®錠

400 mg）及びその有効成分であるソホスブビル（Sofosbuvir）、レジパスビル（Ledipasvir）の標品を使用した。それぞれの形態内訳は Table 2 に示した通りである。また、ビタミン類及び天然化合物の標準物質は、国立衛研所蔵のものをを用いた。

3. 分析条件

3-1. GC-MS 装置：GCMS-TQ8040 及び GC-2010（島津製作所製、京都）、カラム：DB-5（30 m×0.25 mm i.d., 膜厚 0.25 μ m, Agilent 社製, Santa Clara）、キャリアガス：ヘリウム、1 mL/min、注入法：スプリット（10/1）、注入量：1 μ L、気化室温度：200°C、インターフェイス温度：250°C、カラム温度：60°C（1 min hold）-10°C/min-320°C（15 min hold）、イオン化法：電子イオン（EI）法、質量範囲： m/z 45-1000。

3-2. 高分解能 LC-MS 装置：UltiMate 3000 RS LC system 及び Q Exactive Quadrupole-Orbitrap ハイブリッド型質量分析計（Thermo Fisher Scientific 社製, Waltham）、カラム：ACQUITY UPLC HSS T3 column（100×2.1 mm, 粒子系 1.8 μ m, Waters 社製, Milford）、移動相：A）0.1%ギ酸水溶液、B）0.1%ギ酸アセトニトリル。

〈グラジエント条件〉（1）ハーボニー®配合錠関係化合物、生薬関係成分：95%A/5%B-60%A/40%B（0-10 min）-40%A/60%B（10-12 min）-10%A/90%B（12-16 min, 11 min hold）。（2）ビタミン類関係化合物：99%A/1%B（0-5 min hold）-80%A/20%B（5-15 min）-5%A/95%B（15-16 min, 11 min hold）。

流速：0.4 mL/min、カラム温度：40°C、注入量：2 μ L、検出：質量分析装置及びフォトダイオー

Table 2. Comparison Products and Standard Materials

Comparison subjects	Appearance form/ Form and color after crushing	Size: Length×Width ×Thickness (mm)	Weight (mg)
HARVONI® Combination Tablets	Orange diamond tablet/White powder	10.4×19.7×6.8	1036
SOVALDI® Tablets 400 mg	Yellow oblong tablet/White powder	9.2×20.2×7.2	1252
Sofosbuvir (standard material)	White powder	—	—
Ledipasvir tartrate (standard material)	White powder	—	—
Commercial supplement A	Yellow oblong tablet/Yellow powder	8.9×20.4×7.7	1527
Kampo extract product of Shoseiryuto	Violet round tablet/Brown powder (Characteristic odor like crude drugs or herbs)	9.1 (i.d.)×5.3	332
Kampo extract product of Kakkonto	Violet round tablet/Brown powder (Characteristic odor like crude drugs or herbs)	9.0 (i.d.)×5.2	312

ドアレイ [Photodiode Array (PDA)] 検出器 (測定波長: 190–600 nm).

＜質量分析条件＞ イオン化: エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法, ポジティブ [Positive (Pos)] 及びネガティブ [Negative (Neg)] モード, キャピラリー温度: 320°C, 気化温度: 300°C, 脱溶媒ガス: ヘリウム, スプレー電圧: 4.0 KV, コーン電圧: 35.0 V, ノーマライズコリジョンエネルギー: 30.0 V, 質量範囲: m/z 100–1500. キャリブレーション: LTQ Velos ESI ポジティブイオンキャリブレーション溶液及び ESI ネガティブイオンキャリブレーション溶液 [いずれも Pierce 社 (Thermo Fisher Scientific 社) 製] を使用した.

3-3. NMR 装置: ECA800, CH-cold probe 付属 (いずれも JEOL 社製, 東京). 測定核種: ^1H , ^{13}C , 測定溶媒: methanol- d_4 [99.96%, ISOTEC 社 (Sigma-Aldrich 社, St. Louis) 製]. 内部基準物質: Tetramethylsilane (TMS).

結 果

各検体の外観及び形状等から, ハーボニー®配合錠あるいはソバルディ®錠 400 mg と推測される検体 (検体 2A, 3, 4A, 4B の錠剤), 及びハーボニー®配合錠あるいはソバルディ®錠 400 mg とは異なる検体 (検体 1, 2B 及び 5) があった (Tables 1 and 2). 以下, 分析結果を 2 つに分けて述べる. また, 検出化合物の構造式を Fig. 1 に示す.

1. ハーボニー®配合錠あるいはソバルディ®錠 400 mg と推測される検体 (検体 2A, 3, 4A, 4B の錠剤)

1-1. 検体 2A, 3 及び 4B 検体 2A, 3, 4B は黄

色の錠剤であり, 粉碎時の色は白色の粉末であった. また, これら 3 検体の外観や粉碎時の形状などは, 正規品であるソバルディ®錠 400 mg に類似していた (Tables 1 and 2). 各検体の LC-PDA-MS 分析を行った結果, 上記 3 検体から, ソバルディ®錠 400 mg の有効成分であるソホスブビル (Sofosbuvir) [Fig. 1(a)] が検出され, その total ion chromatograms (TIC) クロマトグラム (Pos), マススペクトル及び UV スペクトルは, ソバルディ®錠 400 mg と類似していた [Figs. 2(a)–(d)]. また, TIC クロマトグラム (Neg) 及び LC-PDA クロマトグラムも同様に類似していた (data not shown). なお, ソホスブビルは, 標品との直接比較により同定した. また, GC-MS 分析では, 分解物らしきものは検出されたものの, 化合物の同定には至らなかった (data not shown). そこで, ^1H -及び ^{13}C -NMR を測定し, 検体 2A, 3, 4B [Supplementary material Figs. S-1(b)–(d)] と, ソバルディ®錠 400 mg [Supplementary material Fig. S-1(a)], ソホスブビル標準品とのスペクトルの一致をもって化合物を同定した. さらに, 検体 2A, 3, 4B の錠剤については, LC-UV による簡易的な定量を行った結果, ソホスブビルがギリアド社製の正規品 (ソバルディ®錠 400 mg) と同程度に含有されていることが判明した (data not shown).

添加物, 不純物プロファイル, 製剤学的特性等の同等性は検証していないため, 確定的な結論を出すことは難しいが, 以上の分析結果及び各検体の外観, サイズ, 粉末の性状等から判断する限り, 検体 2A, 3, 4B の錠剤はソバルディ®錠 400 mg である可

Fig. 1. Structures of Detected Compounds

*Detected in Shoseiryuto not Kakkonto, #detected in Kakkonto not Shoseiryuto.

Fig. 2. LC-PDA-MS Analysis of SOVALDI® Tablets 400 mg, Samples 2A, 3 and 4B (Pos/Neg/UV)

能性が極めて高いものと推定された。

1-2. 検体 4A 検体 4A は橙色の錠剤であり、粉碎時の色は白色の粉末であった。また、本検体の外観や粉碎時の形状などは、正規品であるハーボニー®配合錠に類似していた (Tables 1 and 2)。LC-PDA-MS 分析を行った結果、本検体から、ハーボニー®配合錠の有効成分であるソホスブビル (Sofosbuvir) 及びレジパスビル (Ledipasvir) の 2 成分が検出され [Fig. 1(a)], 本検体の TIC クロマトグラム (Pos/Neg) 及び LC-PDA クロマトグラムはハーボニー®配合錠と類似していた [Figs. 3(a)–(c)]。また、本検体中の 2 成分：ソホスブビル及びレジパスビルのマススペクトル (Pos/Neg) 及び UV スペクトルについても、ハーボニー®配合錠のものとよく一致した [Figs. 3(a)–(c)]。なお、ソホスブビル及びレジパスビルは、各標品との直接比較により同定した (data not shown)。GC-MS 分析では、分解物らしきものは検出されたものの、化合物の同定には至らなかった (data not shown)。そこで、 ^1H -及び ^{13}C -NMR を測定し、検体 4A と、ハー

ボニー®配合錠、ソホスブビル及びレジパスビル標準品とのスペクトルの一致をもって両化合物を同定した (data not shown)。さらに、検体 4A の錠剤については、LC-UV による簡易的な定量を行った結果、ソホスブビルがギリアド社製の正規品 (ハーボニー®配合錠) と同程度に含有されていることが判明した (data not shown)。

本検体についても、添加物、不純物プロファイル、製剤学的特性等の同等性は検証していないため、確定的な結論を出すことは難しいが、以上の分析結果及び各検体の外観、サイズ、粉末の性状等から判断する限り、検体 4A の錠剤はハーボニー®配合錠である可能性が極めて高いものと推定された。

2. ハーボニー®配合錠あるいはソバルディ®錠 400 mg とは異なる検体 (検体 1, 2B 及び 5)

2-1. 検体 1 及び 5 検体 1 及び 5 は黄色の錠剤であり、粉碎時の色は黄色粉末であった。正規品であるハーボニー®配合錠 (橙色) やソバルディ®錠 400 mg (黄色) の粉碎時は白色粉末であること、また外観や形状等から、これら 2 検体は、正規品で

Fig. 3. LC-PDA-MS Analysis of HARVONI® Combination Tablets and Sample 4A

あるハーボニー®配合錠やソバルディ®錠とは異なるものであった (Tables 1 and 2). GC-MS 分析を行った結果, 検体 1 及び 5 から, ニコチンアミド (ナイアシン), α -, β -, γ -トコフェロールが検出された [Figs. 1(b) and 4(a), Supplementary material Fig. S-2]. 次に, LC-PDA-MS 分析を行った結果, 検体 1 及び 5 から, チアミン (Vitamin B₁), ニコチンアミド (ナイアシン), ピリドキシン (Vitamin B₆), パントテン酸, リボフラビン (Vitamin

B₂) が検出された [Figs. 1(b) and 4(b), Supplementary material Fig. S-3(a)]. また, 両検体の TIC クロマトグラム (Pos/Neg) 及び PDA クロマトグラムは類似していた [TIC (Pos): Fig. 4(b), Supplementary material Fig. S-3(a)]. なお, 各成分は, 標品との直接比較により, 保持時間, 精密質量, マススペクトルの一致をもって同定した.

さらに, 国内メーカー X 社より, 自社のビタミン配合サプリメントが, 検体 1 及び 5 の錠剤と外見

Fig. 4. Total Ion Chromatograms of GC-MS (a) and LC-MS (Pos, b) of Commercial Supplement A, Samples 1 and 5

上酷似しているとの申し出があり、該当する錠剤の提供を受け、その形状、サイズ、色味などを比較したところ、確かに酷似していた (Tables 1 and 2). また、GC-MS 及び LC-MS 分析において、X 社製のビタミン配合サプリメントの成分プロファイルが検体 1 及び 5 の錠剤に由来するものと類似していた [Figs. 4(a) and (b), Supplementary material Figs. S-3(a) and (b)]. 添加物、不純物プロファイル、等の同等性は検証していないため、確定的な結論を出すことは難しいが、以上の分析結果及び各検体の外観、サイズ、粉末の性状等から判断する限り、検体 1 及び 5 は、X 社製のビタミン配合サプリメントである可能性が極めて高いものと推定された。

2-2. 検体 2B 検体 2B は紫色の錠剤であり、粉碎時の色は茶色粉末であった。正規品であるハーボニー®配合錠 (橙色) やソバルディ®錠 400 mg (黄色) の粉碎時は白色粉末であること、また外観や形状等から、本検体は、正規品であるハーボニー®配合錠やソバルディ®錠とは異なるものであった (Tables 1 and 2). また、粉碎時に生薬あるいはハーブ特有のにおいを発したことから、植物粉末などが配合されている可能性が考えられたため、顕微鏡による観察 (鏡検) を行った。しかし、植物の細胞、組織片、器官、等は観察されなかったことから、検体 2B は植物由来のエキス剤の可能性が考えられた (data not shown).

GC-MS 分析を行った結果、検体 2B から、エフェドリン、プソイドエフェドリン (マオウ成分)、ケイヒ酸 (ケイヒ、マオウなどの成分)、[6]-ショウガオール (カンキョウなどの成分)、[6]-ギンゲロール (ショウキョウ、カンキョウなどの成分)、シザンドリン、ゴミシン A (ゴミシ成分)、アサリニン (サイシン成分)、以上 8 種類の生薬成分が検出された [Figs. 1(c) and 5]. 次に、LC-PDA-MS 分析を行った結果、エフェドリン、プソイドエフェドリン (マオウ成分)、アルピフロリン、ペオニフロリン (シャクヤク成分)、リクイリチン、グリチルリチン (カンゾウ成分)、シザンドリン、ゴミシン A (ゴミシ成分)、アサリニン (サイシン成分)、[6]-ショウガオール (カンキョウなどの成分)、以上 10 種類の生薬成分が検出された [Figs. 1(c) and 6, Supplementary material Figs. S-4 and 5]. なお、各成分は、標品との直接比較により、保持時間、精

密質量、マススペクトルの一致をもって同定した。

初期に行った GC-MS 及び LC-MS 分析による成分プロファイル上で、まず、シャクヤク、カンゾウ、マオウ及びケイヒなどに特徴的な成分が検出されたことから、これらを配合生薬とする漢方処方として葛根湯、小青竜湯、葛根湯加川芎辛夷、小青竜湯合麻杏甘石湯、五積散などが候補に挙がった。これらの情報に加えて、錠剤の形状、サイズ、色味などを勘案して国内医薬品製造メーカー等への聞き取り調査及びインターネット検索を繰り返し、最終的に国内メーカー A 社の葛根湯エキス錠剤あるいは小青竜湯エキス錠剤に絞り込んだ。そこで、A 社より葛根湯エキス錠剤及び小青竜湯エキス錠剤の提供を受け、錠剤の形状、サイズ、色味を観察したところ、これらは酷似していた (Tables 1 and 2). しかし、検体 2B 及び小青竜湯エキス錠剤は同程度の重量であったが、葛根湯エキス錠剤の重量は 20 mg 程度軽かった (Tables 1 and 2). また、GC-MS 及び LC-MS 分析において、A 社製的小青竜湯エキス錠剤の成分プロファイルが検体 2B の錠剤に由来するものと高度に一致した (Figs. 5 and 6, Supplementary material Figs. S-4 and 5). 一方、葛根湯エキス錠剤の成分プロファイルとは明らかに異なっていた (Figs. 5 and 6, Supplementary material Figs. S-4 and 5). さらに、この分析過程で、検体 2B から、葛根湯には配合されず、小青竜湯に配合される生薬であったゴミシの成分 (シザンドリン、ゴミシン A)、サイシンの成分 (アサリニン) 及びカンキョウの成分 ([6]-ショウガオール) を検出した (Figs 5 and 6, Supplementary material Figs. S-4 and 5).

添加物、不純物プロファイル、製剤学的特性、等の同等性は検証していないため、確定的な結論を出すことは難しいが、以上の分析結果及び各検体の外観、サイズ、粉末の性状等から判断する限り、検体 2B の錠剤は、A 社製的小青竜湯エキス錠剤である可能性が極めて高いものと推定された。

以上の結果から、本事案の偽造品 5 製品・計 7 検体より検出された化合物及び分析結果より類推される製品を Table 3 にまとめた。

Fig. 5. GC-MS Analysis of Sample 2B, Kampo Extract Products of Kakkonto and Shoseiryuto

a) TIC (Pos)

b) TIC (Pos), From 0 to 15 min

Fig. 6. LC-MS Chromatograms of Sample 2B, Kampo Extract Products of Kakkonto and Shoseiryuto (Pos)

考 察

今回の偽造品は、7検体中6検体がハーボニー®配合錠の正規品と明らかに形状の異なる製品で偽造されていたため、患者でも容易に判別できるケースであった。本偽造品の流通事案の特徴として、1)

国内での医薬品の錠剤やカプセル剤の製品形態はブリスター (PTP) 包装シートが主流であるが、ハーボニー®配合錠はボトル包装であったため、患者の手に渡るまで偽造品とは認識されなかった点、2) 前述の通り、チェーン薬局の経営会社が、製造販売業者の正規取引以外の複数の卸売販売業者から本剤

Table 3. Detected Compounds in Each Sample and the Estimated Products from the Analysis Results

Sample	Appearance form/ Form and color after crushing	Detected compounds	Estimated product
Sample 1	Yellow oblong tablet/ Yellow powder	Vitamins [Thiamin (VB ₁), Riboflavine (VB ₂), Pyridoxine (VB ₆), Nimotinamide, Pantothenic acid, α -, β -, γ -Tocopherol (VE)]	Commercial supplement A
Sample 2A	Yellow oblong tablet/ White powder	Sofosbuvir	SOVALDI® Tablets 400 mg
Sample 2B	Violet round tablet/ Brown powder (Characteristic odor like crude drugs or herbs)	Ephedrine, Pseudophedrine (contents of Ephedra Herb) Albiflorin, Paeoniflorin (contents of Peony Root) Liquiritin, Glycyrrhizin (contents of Glycyrrhiza) Schizandrin, Gomisin A (contents of Schisandra Fruit) Asarinin (contents of Asiasarum Root) [6]-Shogaol (contents of Processed Ginger <i>etc.</i>) [6]-Gingerol (contents of Processed Ginger, Ginger <i>etc.</i>) Cinnamic acid (contents of Cinnamon Bark, Ephedra Herb <i>etc.</i>)	Kampo extract product of Shoseiryuto
Sample 3	Yellow oblong tablet/ White powder	Sofosbuvir	SOVALDI® Tablets 400 mg
Sample 4A	Orange diamond tablet/ White powder	Sofosbuvir, Ledipasvir	HARVONI® Combination Tablets
Sample 4B	Yellow oblong tablet/ White powder	Sofosbuvir	SOVALDI® Tablets 400 mg
Sample 5	Yellow oblong tablet/ Yellow powder	Vitamins [Thiamin (VB ₁), Riboflavine (VB ₂), Pyridoxine (VB ₆), Nimotinamide, Pantothenic acid, α -, β -, γ -Tocopherol (VE)]	Commercial supplement A

を入手していた点、⁸⁻¹²⁾ 3) 本剤は極めて高額な医薬品である点が挙げられる。一方、本研究結果から、偽造された各錠剤自体は海外の製品ではなく、国内で流通又は製造された製品である可能性が高いことが推定された。なお、本結果については、平成 29 年 2 月 1 日付の厚生労働省報道発表資料：C 型肝炎治療薬「ハーボニー®配合錠」の偽造品について（第 4 報）として報告されている。¹²⁾

さらに、本事案を受けて、製造販売会社であるギリアド社は、「ハーボニー®配合錠」をボトル包装から視認性の高いブリスター（PTP）包装に平成 29 年 3 月より変更した。また、厚生労働省は、医療用医薬品の適正な流通を確保するため、改めて医薬品卸売販売業者や薬局に記録、管理の徹底を注意喚起する通知及び監視指導の強化を求める通知を平成 29 年 2 月 16 日付で発出した。¹⁴⁾ しかし、本剤は極めて高額な医薬品であるため、既存の強壮用や痩身用偽造品と同様に、外観も似せた偽造品が新たに流通する可能性も危惧され、今後も引き続き注意が必要である。

結 論

本研究では、C 型肝炎治療薬「ハーボニー®配合錠」の偽造品 5 製品・計 7 検体について分析を行った。その結果、3 検体からはソホスブビルが検出され、1 検体からはソホスブビル及びレジパスビルが検出されたことから、それぞれソバルディ®錠 400 mg、ハーボニー®配合錠の正規品である可能性が高いものと推定された。また、2 検体からは各種ビタミン類が検出され、国内流通のサプリメントの可能性が高いものと推定された。さらに、1 検体からは複数の生薬成分が検出され、国内流通の鼻炎、感冒などに使用する漢方製剤（小青竜湯エキス錠剤）の可能性が高いものと推定された。

謝辞 本研究は、厚生労働科学研究費補助金並びに厚生労働省医薬品審査等業務庁費で行われたものであり、関係各位に深謝致します。また、ハーボニー®配合錠及びソバルディ®錠 400 mg の正規品及び標準品をご提供下さったギリアド社、また、ビタミン配合サプリメント、葛根湯エキス錠剤及び小青

竜湯エキス錠剤をご提供下さった関係各社に感謝致します。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

Supplementary materials この論文のオンラインに Supplementary materials (電子付録) を含んでいます。

REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare, <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/musyounin.html>, cited 3 April, 2017.
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare, Press release, 31 March, 2017. Results of the “Purchase Survey of Internet Sales Products” in FY2014 are announced, Drug ingredients were detected in half or more so-called dietary supplements: http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11126000-Iyakushokuhinkyoku-Kanshishidoumayakutaisakuka/170331_press.pdf, cited 3 April, 2017.
- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare, Press release, 23 February, 2017. Alert for dietary supplements containing hidden drug ingredients: http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11126000-Iyakushokuhinkyoku-Kanshishidoumayakutaisakuka/170223_fukuoka-press_1.pdf, cited 3 April, 2017.
- 4) Uchiyama N., Saisho K., Kikura-Hanajiri R., Haishima Y., Goda Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 1331–1334 (2008).
- 5) Demizu Y., Wakana D., Kamakura H., Kurihara M., Okuda H., Goda Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 1314–1316 (2011).
- 6) Hasegawa T., Saijo M., Ishii T., Nagata T., Haishima Y., Kawahara N., Goda Y., *J. Food Hyg. Soc. Jpn.*, **49**, 311–315 (2008).
- 7) Kumasaka K., Kawahara N., Doi K., Kojima T., Goda Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 227–230 (2008).
- 8) Ministry of Health, Labour and Welfare, Press release, 17 January, 2017. “Iyakuhin no tekiseina ryutsu no kakuho nitsuite.”: http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11126000-Iyakushokuhinkyoku-Kanshishidoumayakutaisakuka/170117_press_1.pdf, cited 23 January, 2017.
- 9) Ministry of Health, Labour and Welfare, Press release, 17 January, 2017. Alert for counterfeit hepatitis C therapeutic drug, “Harvoni Combination Tablets.”: <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000148807.html>, cited 23 January, 2017.
- 10) Ministry of Health, Labour and Welfare, Press release, 23 January, 2017. Alert for counterfeit hepatitis C therapeutic drug, “Harvoni Combination Tablets” (The 2nd report): <http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11126000-Iyakushokuhinkyoku-Kanshishidoumayakutaisakuka/0000149368.pdf>, cited 27 January, 2017.
- 11) Ministry of Health, Labour and Welfare, Press release, 25 January, 2017. Alert for counterfeit hepatitis C therapeutic drug, “Harvoni Combination Tablets” (The 3rd report): <http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000149762.pdf>, cited 27 January, 2017.
- 12) Ministry of Health, Labour and Welfare, Press release, 1 February, 2017. Alert for counterfeit hepatitis C therapeutic drug, “Harvoni Combination Tablets” (The 4th report): <http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11126000-Iyakushokuhinkyoku-Kanshishidoumayakutaisakuka/0000150190.pdf>, cited 1 February, 2017.
- 13) Swiss Agency for Therapeutic Products: Swissmedic, Communications regarding the safety of medicines / Announcements, 4 March, 2016. “Hepatitis medicines: Warning concerning Harvoni® packs with counterfeit contents.”: <https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/03287/index.html?lang=en>, cited 7 May, 2017.
- 14) Ministry of Health, Labour and Welfare, Press release, 16 February, 2017. Proper distribution of pharmaceutical products for medical use to be fully enforced: http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11126000-Iyakushokuhinkyoku-Kanshishidoumayakutaisakuka/press_170216.pdf, cited 16 February, 2017.