

薬事指導課

薬事指導課は、大阪府健康医療部薬務課からの依頼として医薬品、医薬部外品、医療機器の承認規格試験、化粧品では配合禁止成分や配合制限成分の試験を実施した。近年大きな社会問題となっている危険ドラッグについて、大阪府では平成 23 年度から買い上げ調査を開始し、本年度は 50 製品の検査を行い、麻薬、厚生労働大臣指定薬物、大阪府知事指定薬物、向精神薬又は指定薬物類似体を検出した。平成 15 年度から実施している無承認無許可医薬品の取り締まり事業である健康食品の買い上げ調査では、強壮・強精効果、ダイエット効果を暗示する健康食品を対象に検査を行い、強壮・強精効果を暗示する健康食品 1 製品から医薬品成分を検出した。

承認権限が厚生労働大臣から知事に委任されている地方委任医薬品等（医薬品及び医薬部外品、計 31 薬効群）の承認審査に関して、薬務課からの依頼として、「規格及び試験方法」及び「添付実測値」等の適合性を調査し、不備のあるものはその適正化について助言を行った。また、医薬品等の製造販売業者に対して、製造販売承認申請書作成に係る医薬品医療機器等法（旧薬事法）や種々の基準及び規格に基づいて定められた項目に関しての相談対応を行った。さらに、申請者が申請書類の適格性を確認し承認までの期間を短縮できるように、当所のホームページに掲載しているガイドブック等の改訂を行った。

調査研究では、医薬品等の品質確保及び健康被害防止に関する研究、生薬・漢方製剤に関する研究、化粧品に配合されるホルムアルデヒドドナー型防腐剤に関する研究、危険ドラッグに関する研究を実施した。

1. 行政試験

当課の試験検査部門では大阪府健康医療部薬務課からの依頼により、市場に流通している医薬品等の品質、有効性、安全性の確保を目的とした行政試験を実施している。

当課に搬入される検体は、

- 1.健康医療部薬務課と当課が協議して試験品目を選定する本府独自の収去品目
- 2.無承認無許可医薬品（健康食品）による健康被害の発生、拡大防止を目的とし、①と同様に選定した買い上げ品目
- 3.危険ドラッグの乱用防止を目的とし、①と同様に選定した買い上げ品目
- 4.厚生労働省が品目を選定する全国一斉の収去品目
- 5.突発的な苦情処理等に伴う品目等が主なものである。

なお、GMP 対象品目の収去試験については、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「GMP 調査要領の制定について」（平成 24 年 2 月 16 日、薬食監

麻発 0216 第 7 号）に基づき、平成 24 年 10 月 26 日付で大阪府健康医療部薬務課長から公的認定試験検査機関の認定を受け、平成 27 年 3 月 6 日に更新査察を実施し、平成 27 年 3 月 30 日付で更新認定を受けた。

また、平成 19 年度から全国 10 都府県（当課を含む）が参加する国の後発医薬品品質情報提供等推進事業に参加し、今年度はオロパタジン塩酸塩錠 5mg、14 品目の溶出挙動の調査を実施して後発医薬品の品質を確認した。

表 6.1 に医薬品等の実施品目、表 6.2 に健康食品の買上調査結果、表 6.3 に危険ドラッグの買上調査結果、表 6.4 に医薬品等試験実施件数・実施項目数を示した。

1) 府の一斉収去による行政試験

本府独自で行う収去試験では、有効成分の定量や製剤試験など有効性と安全性に直接影響する項目を重点的に行った。特に医療現場での使用頻度が高く、繁用される製品であり、品質不良により社会的影響が大きい品目などを対象に試験を実施した。

表 6.1 医薬品等の実施品目

府一斉収去		63
医療用医薬品 【GMP対象】	抗ヒスタミン薬（含量均一性試験、溶出試験、有効成分の定量）	5
	抗うつ薬（含量均一性試験、溶出試験、有効成分の定量）	5
	高血圧薬（含量均一性試験、溶出試験、有効成分の定量）	5
	前立腺がん治療薬（溶出試験）	1
一般用医薬品 【GMP対象】	抗ヒスタミン薬（質量偏差試験、含量均一性試験、溶出試験、有効成分の定量）	5
医薬部外品	薬用化粧品（pH、確認試験、有効成分の定量）	5
化粧品	乳液等（配合禁止成分であるホルマリンの検出、配合制限成分である防腐剤の定量）	35
医療機器	採血管（外観、容器の強度、容器の漏れ、設計、構造）	2
国一斉監視 後発医薬品品質確保対策 【GMP対象】	ピルシカイニド塩酸塩水和物製剤（溶出試験）	8
総検体数		71

品名のあとの数字は収去品目数、()内は試験実施項目

表 6.2 健康食品の買上調査結果

強壮効果を暗示するもの	スクリーニング対象の10成分(シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、ホンデナフィル、キサントアントラフィル、プソイドバルデナフィル、アミノタダラフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル、ヒドロキシチオホモシルデナフィル、ヨヒンビン)	8
ダイエット効果を暗示するもの	スクリーニング対象の10成分(フェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、シブトラミン、マジンドール、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド、プソイドエフェドリン、メチルエフェドリン、ノルエフェドリン)	6
総検体数		14

品名のあとの数字は品目数、()内は試験対象物質

2) 府の買い上げ等による行政試験

平成 15 年度から無承認無許可医薬品の流通取締り事業の一環として、健康食品の買い上げ調査を実施しており、本年度は、強壮・強精効果（8 製品）、ダイエット効果（6 製品）を暗示する製品を対象として試験を実施

した。その結果、強壮・強精の 1 製品から医薬品成分であるシルデナフィルとタダラフィルを検出した。

危険ドラッグの乱用防止事業として、府内の店舗から買い上げた検体について指定薬物及び指定薬物類似体の含有の有無を調査した。その結果、50 製品（液体 9 製品、粉末 12 製品、植物片 29 製品）のうち、指定薬物

表 6.3 違法ドラッグの買上調査結果

指定薬物及び指定薬物類似体	FUB-PB-22、 α -PHP、5-Fluoro-AMB、LY-2183240、LY-2183240 2'-isomer、5-((ビフェニル-4-イル)メチル)-1H-テトラゾール、DL-4662、5-Fluoro-AB-PINACA、 α -PBT、5-Br- α -PBT、4-F- α -PHPP、Diphenidine、FDU-PB-22、4-Methoxy- α -POP、Allylescaline、3,4-dimethoxy- α -PHP、NM-2201、Methoxphenidine、2-(Ethylamino)-1-(4-fluorophenyl)pentan-1-one、5F-ADB-PINACA、PX-1、4F-octedrone、5-BPDI、Prolintane
麻薬	XLR-11

平成27年5月1日現在

表 6.4 医薬品等試験実施件数・実施項目数

	受付件数			総項目数	試験実施項目数					
	受付総件数	府行政依頼件数	政令市依頼件数		定性試験			定量試験		
					簡単	複雑	極複雑	簡単	複雑	極複雑
総数	141	135	6	1140 (1108)	2 (2)	2 (2)	410 (402)	4 (4)	2 (2)	720 (696)
医薬品	35	29	6	259 (227)		1 (1)	8		2 (2)	248 (224)
医薬部外品	5	5	0	13 (13)		1 (1)		4 (4)		8 (8)
化粧品	35	35	0	420 (420)			35 (35)			385 (385)
医療機器	2	2	0	8 (8)	2 (2)		6 (6)			
無承認無許可医薬品(健康食品)	14	14	0	145 (145)			141 (141)			4 (4)
危険ドラッグ	50	50	0	295 (295)			220 (220)			75 (75)
その他		0	0							

試験実施項目の()内は、大阪府の行政依頼に基づく試験項目数

表 6.5 地方委任申請処理件数

	医薬品	医薬部外品	総計
処理品目数	33	380	413
（内、不備品目数）	26	168	194
処理項目数	1595	9513	11,108

及び指定薬物類似体を 34 製品から、麻薬を 2 製品から検出した。個別指定薬物だけでなく、包括指定薬物も 2 製品から検出した。年度末に買い上げた 10 検体から薬物は検出しなかった。

3) 国の一斉監視による行政試験

厚生労働省が品目を選定する全国一斉の収去品目の検査では、医薬品等一斉監視指導（後発品品質確保対策）事業に係る 8 品目の溶出試験を実施した。

2. 薬事申請等に関する審査、相談対応及び試験検査技術の助言

地方委任医薬品等の「規格及び試験方法」について一般的な相談対応を行った。また、大阪府医薬品協会及び大阪府家庭薬協会の協力のもと、当所ホームページに掲載している知事承認一般用医薬品製造販売承認申請のための「規格及び試験方法に関するガイドブック」、「規格及び試験方法の注意点について」及び「大阪府知事承認一般用医薬品の製造販売承認申請のためのチェックリスト」を改訂した。また、より使いやすくするために「試験法記載場所一覧」を新たに加えた。本年度における地方委任申請処理件数を表 6.5 に示した。

3. 依頼試験

平成 9 年度から医薬品医療機器等法（旧薬事法）の一部を所管するようになった大阪市及び東大阪市が収去した医薬品の試験を受託した。

4. 調査、研究

1) 医薬品等の品質確保及び健康被害防止に関する研究

(1) 無承認無許可医薬品の検査法の開発：ダイエット効果を標榜する健康食品に配合される可能性のある 5 種類の医薬品成分について、親水性相互作用クロマトグラフィーを用いたスクリーニング方法を開発した。

（主担：中村）

エフェドリン類及びその構造類似体についてフェニルカラムを用いた一斉分析法の検討を行った。

（主担：青山）

(2) 難水溶性製剤の溶出性に影響を及ぼす界面活性剤の品質に関する研究：ラウリル硫酸ナトリウムについて、溶出性に影響を及ぼす品質の差を確認する試験条件を検討した。

（主担：川口）

(3) 薬用炭や球形吸着炭による薬物の吸着に関する研究：リスペリドンなど 10 種の中毒起因薬物に対する球形吸着炭等の吸着率を検討した。

（主担：岡村）

(4) 抗がん剤及び抗生剤の注射剤表面汚染の実態調査：抗がん剤ドキシソルビシンと抗生剤アミカシンについて、注射剤容器表面の汚染を検討した結果、ドキシソルビシンでは汚染が確認されたが、アミカシンでは汚染が確認できなかった。また、ガラス表面に付着した医薬品の洗浄効率について検討を行った結果、2 成分の間でガラス表面から水で洗い流される割合に差は見られず、注射剤表面の汚染と医薬品ごとの洗浄効率に相関は見られなかった。

（主担：武田）

(5) 化粧品中の防腐剤成分の一斉分析法の改良：化粧品の品質の確保を目的として、化粧品中の防腐剤成分の一斉分析法について検討を行い、内標準物質を使用する方法に改良した。

（主担：青山）

2) 生薬・漢方製剤に関する研究

(1) ビンロウジ中のアレカイジン、グバシン及びアレコリンを対象とし、ラウリル硫酸ナトリウムを使用せず、かつクリーンアナリシスを指向した HPLC によ

る定量法について検討を行った。移動相に過塩素酸を加えることにより定量法を確立することができた。

(主担：田上)

- (2) ゴシユ中のエボジアミン、ルタエカルピン及びレトシニンを対象とした HPLC による定量法について検討を行った。その結果、定量法を確立することができた。また、ゴシユ市場品及び参考品の各成分の含量は、エボジアミン:0.019～3.152%(平均値 1.076%)、ルタエカルピン:0.080～1.976%(平均値 0.812%)、レトシニン:0.504～1.352%(平均値 0.746%)であった。

(主担：田上)

3) 化粧品に配合されるホルムアルデヒドドナー型防腐剤に関する研究

- (1) ドナー型防腐剤が配合された化粧品中におけるホルムアルデヒド (FA) 量の実態調査

各種ドナー型防腐剤が配合された化粧品 (89 検体) を入手し、製品中に含まれる FA 量の実態調査を行った。多数の試料から高濃度 (数百 ppm) の FA が検出された。DMDM ヒダントイン又はジアゾリジニルウレア (DU) が配合された試料は、FA 含量が高い傾向が見られた。

(主担：土井)

- (2) 化粧品中の防腐剤およびその分解物等の分析法開発

FA ドナー型防腐剤 DMDM ヒダントインとその分解物、およびその他防腐剤 11 成分 (パラベン類 6 成分、安息香酸、サリチル酸、ソルビン酸、デヒドロ酢酸、フェノキシエタノール) について、HPLC による簡便な一斉分析法を開発した。

(主担：土井)

- (3) 化粧品に配合された FA ドナー型防腐剤の分解挙動の解明

3 種類の FA ドナー型防腐剤 [DU、イミダゾリジニルウレア (IU)、DMDM ヒダントイン] について、化粧品中で生じる分解物の同定を行った。

(主担：土井)

4) 危険ドラッグに関する研究

- (1) 危険ドラッグ製品から検出された化合物のうち、6 成分について合成した標準品を使い未知化合物の同定を行った。また、製品に含まれていた副生成物と考えられる成分についても、合成した標準品を使い 5 成分を同定した。

(主担：浅田、土井)

- (2) 新たに合成・購入した約 150 成分の危険ドラッグ標準品について、LC/PDA、GC-MS および LC-Q-TOF/

MS の分析条件の設定を行うとともに、スペクトルライブラリを作成した。

(主担：土井、田上、浅田、武田、川口、梶月)

- (3) 一部のフェネチルアミン系化合物 (NBOMe 類) について、化合物の揮発性を上げる誘導体化を行うことにより、GC-MS 分析の高感度化・定性識別能の向上を実現した。

(主担：田上)

- (4) 本年度検出が新たに認められた未知のカチノン系化合物について、GC-EIMS、LC-PDA 等を用いた構造推定法の検証を行った。GC-EIMS の分析結果から、芳香環に結合した官能基の種類およびアシル基のアルキル鎖長、LC-PDA による分析結果から、芳香環についた官能基の位置情報が得られ、検出化合物は 4-フルオロオクテドロンと推定された。標準品を用いて分析したところ、GC-EIMS、LC-Q-TOF/MS、LC-PDA の分析結果は検体の結果とよく一致していた。

(主担：土井)

5. 教育、研修、講義、見学等

- | | |
|----------|--|
| H26.4.15 | 平成 26 年度近畿府県薬務主管課長会 GMP 導入・復帰研修 (全国府県薬事監視員 31 名) |
| | (田上、沢辺、川口、浅田、青山) |
| H26.8.27 | 平成 26 年度危険ドラッグ担当者勉強会 (関西広域連合関係検査担当者 80 名) |
| | (土井) |

6. 会議、委員会、研修会等の出席

- | | | |
|-----------|-------------------------------|---------|
| H26.6.5 | 平成 26 年度第 1 回大阪府薬物指定審査会 (大阪府) | (沢辺、土井) |
| H26.8.26 | 平成 26 年度第 2 回大阪府薬物指定審査会 (大阪府) | (沢辺、浅田) |
| H26.10.27 | 平成 26 年度第 3 回大阪府薬物指定審査会 (大阪府) | (沢辺、土井) |
| H26.12.2 | 平成 26 年度第 4 回大阪府薬物指定審査会 (大阪府) | (沢辺、田上) |
| H27.2.6 | 平成 26 年度第 5 回大阪府薬物指定審査会 (大阪府) | (沢辺、土井) |
| H27.3.4 | 平成 26 年度第 6 回大阪府薬物指定審査会 (大阪府) | (沢辺、土井) |
| H26.5.23 | 平成 26 年度近畿府県医薬品等審査担当者会議 (福井県) | (田上) |

H26.7.9	ジェネリック医薬品品質情報検討会製剤WGに係る打合せ会議(厚生労働省) (川口)	H27.1.16	平成26年度指定薬物分析研修会議(厚生労働省) (川口、皐月)
H26.10.24	第51回全国薬事指導協議会総会(全国薬事指導協議会) (沢辺、川口、青山)	H27.2.20	平成26年度第1回 医薬部外品原料規格検討委員会(東京都) (田上)
H26.12.17	平成26年度医薬品等許認可事務担当者説明会(厚生労働省)(武田、青山)	H 27.3.2	平成26年度医薬部外品承認申請実務担当者説明会(医薬品医療機器総合機構、日本化粧品工業連合会) (岡村、武田、青山)