

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違法ドラッグについて、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 72 製品の検査を行い、その全製品から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。また、平成 15 年度から実施してい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する相談対応を行った。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、違法ドラッグに関する研究を実施した。

特に本年度は国が PIC/S 加盟を申請したことにより、平成 25 年 6 月 11 日、PMDA 調査員との意見交換を行い、平成 25 年 9 月 11 日、12 日の両日、PIC/S 査察官による PIC/S 加盟のための実地審査（PIC/S オンサイトアセスメント）を受けた。

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.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.違法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

付け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 25 年 11 月 15 日に更新査察、平成 25 年 12 月 18 日付け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、今年度はリスペリドン錠 1mg、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 に違法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。

2) 府の買い上げ等による行政試験

表 6.1 医薬品等の実施品目

府一斉収去		65
医療用医薬品 【GMP対象】	ステロイド性抗炎症成分を含む外用剤（pH、確認試験、有効成分の定量）	5
	高脂血症治療薬（確認試験、崩壊試験、溶出試験、含量均一性試験、有効成分の定量）	5
一般用医薬品 【GMP対象】	ステロイド性抗炎症成分を含む外用剤（有効成分の定量）	5
医薬部外品 【GMP対象】	ビタミン含有保健製剤（崩壊試験、有効成分の定量）	11
化粧品	クリーム類（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	輸液セット等（清浄度、点滴筒及び点滴口、pH、重金属、過マンガン酸カリウム還元性物質、蒸発残留物、酸性又はアルカリ性、紫外線吸収度、エンドキシン）	4
国一斉監視		8
後発医薬品品質確保対策 【GMP対象】	リスベリドン内服液（有効成分の定量）	7
医療機器	外観試験	1
総検体数		73

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

強壯効果を暗示するもの	スクリーニング対象の10成分(シルденаフィル、バルденаフィル、タダラフィル、ホンденаフィル、キサントアントラフィル、プソイドバルденаフィル、アミノタダラフィル、ヒドロキシホモシルденаフィル、ヒドロキシチオホモシルденаフィル、ヨヒンビン)	9
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)	9
総検体数		18

品名のあとの数字は品目数、()内は試験対象物質

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、強壯・強精効果（9 製品）、ダイエット効果（9 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、強壯・強精の 1 製品から医薬品成分であるシルденаフィルを検出した。

違法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、72 製品(液体 16 製品、粉末 17 製品、植物片 37 製品、結晶状 2 製品)のうち、厚生労働大臣指定薬物又は大阪府知事指定薬物を 61 製品から検出した。第 3 種向精神薬を 3 製品から検出した。

表 6.3 違法ドラッグの買上調査結果

厚生労働大臣指定薬物 大阪府知事指定薬物	α -PVT、MPHP、5F-PB-22、 α -PHPP、BB-22、5F-NNE1、4-MeO- α -PVP、4F- α -PVP、NNE1、25B-NBOMe、MEVP、 α -エチルアミノペンチオフェン、4-フルオロメカチノン、5-APDB、PV-9、NNE1 indazole analog
麻薬	なし
指定薬物類似体	α -エチルアミノペンチオフェン、4F- α -PVP、MEVP、LY-2183240、LY-2183240 2'-isomer、5F-AB-PINACA、FUB-PB-22、ジフェニジン、ジクロロフェンシン、5F-MN-18、4F- α -PHPP、 α -PHP
第3種向精神薬	ピロバレロン

注1) 買上時以降に指定された指定薬物を含む。

注2) 薬物の区分は検査時におけるものである。そのため、検査後に指定された薬物は重複する。

表 6.4 医薬品等試験実施件数・実施項目数

	受付件数			試験実施項目数						
	受付総件数	行政依頼件数	民間依頼件数	総項目数	定性試験			定量試験		
					簡単	複雑	極複雑	簡単	複雑	極複雑
総数	172	172		1059 (1032)	5 (5)	8 (8)	468 (468)	14 (14)	5 (4)	559 (533)
医薬品	31	31		71 (44)			1 (1)		3 (2)	67 (41)
医薬部外品	11	11		23 (23)					1 (1)	22 (22)
化粧品	35	35		422 (422)			37 (37)			385 (385)
医療機器	5	5		32 (32)	5 (5)	8 (8)		14 (14)	1 (1)	4 (4)
健康食品	18	18		182 (182)			181 (181)			1 (1)
違法ドラッグ	72	72		329 (329)			249 (249)			80 (80)
その他										

各項目の()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	51	407	458
(内、不備品目数)	44	107	151
処理項目数	883	14,811	15,694

個別指定薬物だけでなく、包括指定薬物も検出するようになった。

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のうち、医療機器 1 品目、医薬品等一斉監視指導（後発品品質確保対策）事業に係る内用液剤 7 品目の定量試験を実施した。

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、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」及び「規格及び試験方法の注意点について」を改訂した。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:LC/MS を用い、強壯効果を標榜する健康食品に添加される恐れのある 18 種類の化合物を分離・同定する方法を確立した。

(主担：田上)

過去の試買調査で検出されたムタプロデナフィル及びその分解物であるメチソシルデナフィルについて検討を行い、分解を生じる酸処理条件について明らかにした。

(主担：青山、浅田)

ダイエット用健康食品中に配合される可能性のある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及びマトリックス支援レーザー脱離イオン化法を用いる一斉分析法を検討した。

(主担：中村)

(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：異なる品質のポリソルベート 80(PS80) を用い、PS80 と相互作用を生じる添加物を含有する製剤について溶出性を比較した。その結果、PS80 の品質の違いによる溶出性の違いは認められなかった。

(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：中毒例の多いテオフィリン、ジアゼパム、トリアゾラムなど 7 種の薬物に対する球形吸着炭による吸着率を HPLC により測定した。また、各種の球形吸着炭と、実際の薬物中毒に用いられている薬用炭の吸着率を比較した。

(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：抗がん剤ドキソルビシン及び抗生剤アミカシンの注射剤容器表面の内容物による汚染を調査した。その結果、アミカシン注射剤の表面汚染は認められなかったが、ドキソルビシン注射剤の容器表面からドキソルビシンが検出された。

(主担：武田)

2) 生薬・漢方製剤に関する研究

(1) 生薬および漢方製剤に混入するおそれのある有害物質であるアリストロキア酸を対象とした選択的な分析法について検討を行った。液体クロマトグラフ / 質量分析計と固相抽出法を組み合わせるにより、11 種類の漢方製剤中のアリストロキア酸を対象とした選

	択的な分析法を確立することができた。（主担：田上）		視員 41 名）
(2)	漢方製剤に残留する恐れのあるピレスロイド系農薬を対象とした実態調査を行った。20 種類 141 品目の漢方製剤についてピレスロイド系農薬の分析を行ったところ、ピレスロイド系農薬は検出されなかった。（主担：青山）	H25.6.11	（田上、土井、梶月、川口、沢辺） GMP 調査体制等の確認について（PMDA 調査員 2 名） （沢辺、田上、梶月、川口、青山）
		H25.9.11-12	PIC/S 加盟のための実地審査について（PIC/S 査察官 1 名） （沢辺、田上、川口、梶月）
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	H25.10.21	PIC/S 加盟のための実地審査（OMCL）の対応状況に係る説明会（近畿府県関係者 15 名）（沢辺）
(1)	FA ドナー型防腐剤イミダゾリジニル尿素・ジアゾリジニル尿素に共通した分解物である、HU[4-hydroxymethyl-2,5-dioxo-imidazolidine-4-yl]-urea] について、簡便に大量合成可能な方法を確立した。（主担：土井）	H25.10.25	違法ドラッグ検査担当者勉強会（関西広域連合関係検査担当者 18 名） （土井、田上、浅田、武田）
(2)	FA ドナー型防腐剤以外の防腐剤 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：青山）		
4)	違法ドラッグに関する研究		
(1)	違法ドラッグ製品から検出される化合物群のうち、カチノン系化合物について合成法を検討し、3 成分について合成した標準品による未知化合物の同定を行った。（主担：土井、田上、浅田、武田、川口）	H25.5.10	平成 25 年度第 1 回大阪府薬物指定審査会（大阪府）（沢辺、土井）
(2)	合成・購入した約 200 成分の違法ドラッグ標準品について、LC/PDA、GC/MS および LC/QTOF/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。違法ドラッグの買い上げ検体を用い、溶媒の種類や抽出時間、抽出方法の違いによる成分抽出効率の検討を行った。（主担：田上、浅田、武田）	H25.5.15	平成 25 年度近畿府県医薬品等審査担当者会議（大阪府） （川口、武田、青山）
(3)	カチノン系化合物のうち、同一分子量を有する 14 の化合物について、LC/QTOF/MS を用いた一斉分析法の開発を試みた。構造が非常に類似した化合物においては、分離が不十分な化合物も存在したが、GC/MS、LC/PDA を併用することで、同定が可能であることを確認した。（主担：田上、浅田、武田）	H25.7.1	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）
		H25.7.24	近畿薬務主管課長会 GMP チームの研修・試験検査機器研修（近畿薬務主管課長会）（川口、武田、青山）
		H25.9.5	平成 25 年度第 2 回大阪府薬物指定審査会（大阪府）（沢辺）
		H25.10.18	第 50 回全国薬事指導協議会総会（全国薬事指導協議会）（沢辺、田上）
		H25.11.29	平成 25 年度指定薬物分析研修会議（厚生労働省）（土井、浅田）
		H25.12.16	平成 25 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）
		H26.2.24	平成 25 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）（青山）
		H26.3.5	平成 25 年度第 3 回大阪府薬物指定審査会（大阪府）（沢辺、田上）
5. 教育、研修、講義、見学等			
H25.4.15	医薬品等の製造管理及び品質管理に係る試験・検査の研修（全国府県薬事監		

6. 会議、委員会、研修会等の出席