

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、本年度は平成 23 年度分とあわせて 32 品目の検査を行い、そのうち 31 品目から厚生労働大臣指定薬物又は大阪府知事指定薬物を検出した。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 3 品目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. 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 11 品目の溶出試験及び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（11 品目）、ダイエット効果（7 品目）を暗示する品目を対象として試験を実施

表 6.1 医薬品等の実施品目

府一斉収去		68
医療用医薬品 【GMP対象】	解熱鎮痛薬（溶出試験、質量偏差試験、有効成分の定量）	5
	アルツハイマー型認知症治療薬（溶出試験、含量均一性試験、有効成分の定量）	4
一般用医薬品 【GMP対象】	解熱鎮痛薬（崩壊試験、質量偏差試験、確認試験、有効成分の定量）	5
医薬部外品	染毛剤（示性値、確認試験）	10
化粧品	化粧水類、クリーム類、乳液類（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）	40
医療機器	歯科糊剤（外観、pH、洗浄性）	3
その他	ニコチンの確認	1
国一斉監視		11
後発医薬品品質確保対策 【GMP対象】	タモキシフェンクエン酸塩錠（溶出試験）	11
総検体数		79

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

健康食品 (強壮・強精効果を暗示するもの)	スクリーニング対象の9成分 (シルденаフィル、タダラフィル、バルデナフィル、ホンデナフィル、キサントアントラフィル、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド、ヨヒンビン) 検出した医薬品成分とアナログ体の3成分 (シルденаフィル、インヨウカク、プソイドバルデナフィル)	11
健康食品 (ダイエット効果を暗示するもの)	スクリーニング対象の7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)	7
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

した。その結果、強壮・強精の3品目から医薬品成分及びそのアナログ体を検出した。その内訳は、シルденаフィルを含有するもの1品目、インヨウカクを含有するもの1品目及びプソイドバルデナフィルを含有するもの1品目であった。

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、平成23年度分の2品目（液体2品目）及び平成24年度分の30品目（液体23品目、粉末3品目、植物片4品目）のうち、厚生

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・麻薬	3,4-ジメチルメトカチノン、Methoxetamine、XLR-11、MAM-2201、5-IAI、4-メチルエトカチノン、AB-FUBINACA、 α -PVP、4-メチルプフェドロン、ADBICA、ADB-FUBINACA、 α -PVT、EAM-2201、QUPIC
大阪府知事指定薬物	N-エチルプフェドロン、ペンテドロン、 α -PBP、ペンチロン
指定薬物類似体	O-メキシアンフェタミン
医薬品成分	リドカイン

注1) 買上時以降に指定された指定薬物を含む。

注2) 大阪府知事指定薬物は、平成25年5月30日付で大臣指定薬物として施行された。

注3) MAM-2201及び α -PVPは麻薬に指定された。

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	134	134		1020 (985)	3 (3)	7 (4)	355 (350)	13 (13)	21 (15)	621 (600)
医薬品	32	32		164 (129)		4 (1)	6 (1)		21 (15)	133 (112)
医薬部外品	10	10		20 (20)			10 (10)	10 (10)		
化粧品	40	40		482 (482)			41 (41)			441 (441)
医療機器	3	3		9 (9)	3 (3)	3 (3)		3 (3)		
健康食品	18	18		159 (159)			155 (155)			4 (4)
違法ドラッグ	30	30		183 (183)			141 (141)			42 (42)
その他	1	1		3 (3)			2 (2)			1 (1)

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	80	356	436
(内、不備品目数)	74	212	286
処理項目数	3,634	11,744	15,378

労働大臣指定薬物を 20 品目から、大阪府知事指定薬物を 10 品目から検出した。

3) 国の一斉監視による試験

厚生労働省が品目を選定する全国一斉の取去品目の検査のうち、医薬品等一斉監視指導（後発品品質確保対策）事業に係る内用固形製剤 11 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、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」、「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。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取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、強壯用健康食品中の医薬品 7 成分を分離・同定する

方法を確立した。また、ダイエット用健康食品中に違法配合される可能性のある医薬品 5 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る一斉分析法を検討した。

(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 (SDS) 試薬の品質の違いにより溶出挙動が大きく異なる場合が認められた。検討の結果、溶出試験液中のイオン強度が高いなど、十分な溶出性を示す条件の場合は、SDS 試薬の品質が溶出性に与える影響は小さくなることが示された。また、ポリソルベート 80 の品質について検討した結果、クロマトグラムのパターンが異なるなど、製品による差が確認された。

(3) 薬用炭や球形吸着炭による薬物の吸着に関する研究:日本中毒センターへの問い合わせ件数の多いアセトアミノフェン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:川口、岡村、田上、梶月、土井、中村、浅田、武田、青山)

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ことにより、アリストロキア酸の混入が懸念されている 4 種類の生薬を対象とした選択的な分析法を確立することができた。

(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分析法について検討を行った。電子イオ

ン化法を用いた GC/MS を使用することにより 8 種類の漢方製剤を対象とした分析法を確立することができた。

（主担：田上、青山、浅田、武田、土井、川口、沢辺）

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) DMDM ヒダントイン (DMDMH) 及びその分解物の HPLC による定量分析法について検討した。試薬として入手できなかった 3-MDM ヒダントインについて、DMDMH から選択的に分解させる手法を確立した。化粧品試料の塩酸抽出液を遠心分離後フィルターを通したものを HPLC 分析溶液とし、0.1% 酢酸：メタノール = 97:3 を移動相として用いることで、ODS カラムによる DMDMH とその 3 種の分解物の同時定量分析を可能とした。

(2) イミダゾリジニル尿素 (IU) の化粧品およびパッチテスト試料中での分解挙動について検討した。HPLC-PDA, LC-MS 等を用いた分析の結果、IU は化粧品やパッチテスト試料中で少なくとも 7 種類の分解物として存在しており、化粧品中での主要な構成分解物はジアゾリジニル尿素の主要な分解物と同じ化合物であることを見出した。

（主担：土井、田上、浅田、武田、青山）

4) 抗生物質による注射剤バイアルの表面汚染の実態調査

研究の実施に当たり、広い抗菌スペクトルを有するが、消化管からの吸収はほとんどないため、主に注射剤として使用されるアミノグリコシド系抗菌薬のうち、アミカシンを選択した。しかし、既報のアミカシンの測定法ではバイアル表面に付着したアミカシンを定量するには感度が不十分であることから、以下の方法を検討した。

1) NBD-F による蛍光誘導体化後、HPLC-蛍光検出器による測定、2) LC-QTOFMS による測定、3) LC-MS による測定

検討の結果、LC-MS を用いることで、1 バイアルあたり 1-100ng までのアミカシンを十分な感度をもって定量することが可能となった。（主担：武田）

5. 教育、研修

H24.6.29	第 18 回医薬品承認申請実務担当者研修会（医薬品医療機器総合機構、日本薬剤師研修センター）（田上）
H24.10.19	医薬品製造販売業等管理者講習会（平成 24 年度）（厚生労働省、医薬品医療機器総合機構、日本製薬団体連合会）（青山）
H25.1.22	平成 24 年度医薬品等許認可事務担当者説明会（厚生労働省）（皐月）
H25.2.22	平成 24 年度指定薬物分析研修会議（厚生労働省）（田上、武田）
H25.3.4	平成 24 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）（武田）

6. 会議、委員会、研修会等の出席

H24.5.31	平成 24 年度 近畿府県医薬品等審査担当者会議に出席（京都府）（田上、浅田、武田）
H24.7.6	ジェネリック医薬品品質情報検討会製剤 WG に係る打合せ会議に出席（厚生労働省）（川口）
H24.10.25 ~ 26	第 49 回全国薬事指導協議会総会に出席（全国薬事指導協議会）（沢辺、田上）
H25.2.4	平成 24 年度 第 1 回大阪府薬物指定審査会に出席（東京都）（沢辺、田上）
H25.2.21	大阪医薬品協会薬事法規研究委員会・一般薬部会で講演（大阪医薬品協会）（田上、沢辺）
H25.3.8	大阪公衆衛生協会、大阪防疫協会主催講演会で講演（大阪公衆衛生協会、大阪防疫協会）（沢辺）