

薬 事 指 導 課

薬事指導課では、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あたり、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や指導を行っている。また、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 22 薬効群）については、承認審査のうち特に「規格及び試験方法」、「添付実測値」等に関する適合性を審査し、不備のあるものはその適正化について指導を行っている。

試験検査については、健康医療部薬務課と協力して医薬品、医薬部外品、医療機器の承認規格試験を、また化粧品については配合禁止成分や配合制限成分等の試験を実施した。さらに、平成 14 年度に大きな社会問題となった中国製ダイエット食品による健康被害を機に実施することとなった健康食品の買い上げによる行政検査について、平成 22 年度は強壮・強精効果、ダイエット効果を暗示する健康食品に集中して検査を行った。このうち、強壮・強精効果を暗示する健康食品 3 品目から 4 種類の医薬品成分を検出した。うち 1 成分については新規物質であった。

調査研究については、生薬・漢方製剤に関する研究、医薬品等の品質確保及び健康被害防止に関する研究、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などを実施した。

1. 薬事申請等に関する相談指導及び試験検査技術の指導

本年度における地方委任申請処理件数及び相談指導処理件数を、それぞれ表 6.1 及び表 6.2 に示した。

本年度も、「規格及び試験方法」の作成について、基本的な事項も含め全般的な相談指導を行った。

また、医薬品製造販売承認の知事への権限委譲品目となる予定のものや第 16 改正日本薬局方への対応準備を急いでいる。今後これらの改定に対して技術的側面からの指導、助言が期待されている。

2. 行政試験

当課の試験検査部門では健康医療部薬務課との相互協力のもとに、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て行政試験を毎年実施している。

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取去品目
- ② 健康食品による健康被害の未然防止、拡大防止のため
①と同様に選定した買い上げ品目

表 6.1 地方委任申請処理件数

	医薬品	医薬部外品	医療機器	総 計
処理品目数	66	591		657
（内、不備品目数）	58	204		262
処理項目数	1446	11,866		13,312
（内、不備項目数）	1286	4,094		5,380

表 6.2 相談指導処理件数

	医薬品 合計	内訳			医薬部外品 合計	内訳		医療 機器	化粧品	総 計
		医療用	一般用	地 方		大臣	地方			
指 導 件 数	223	223			490	490				713
項 目	申請指導	575			798	798				1,373
	文献・資料 試験方法 パブリケーション				1	1				1

③厚生労働省が品目を選定する全国一斉の収去品目等

④突発的な苦情処理等に伴う品目

等が主なものである。

表 6.3 に本年度の行政試験実施品目を、また、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、買い上げ等による行政試験

本府独自で行う収去試験は、主として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。本年度も前年度と同様に、特に医療現場での使用頻度が高いもの、薬局方収載品、製造工程面で不良品が発生しやすいもの、同種同効品の多いもの及び大阪府承認品目などの試験を実施した。

平成 15 年度から、健康食品の安全対策事業の一環として、健康食品の買い上げ検査を実施しており、本年度は、強壮・強精（12 品目）、ダイエット効果（9 品目）を暗示する品目を対象として試験を実施した。その結果、3 品目より医薬品成分のアナログ体が検出された。その 3 品目は、ヒドロキシホモシルデナフィル、アミノタダラフィル及びクロプロレタダラフィルを含有するもの、ヒドロキシホモシルデナフィルを含有するもの、プロドラッグの一種とみられる新規物質（穏和な条件で酸処理するときメチソシルデナフィルを生じる推定分子量 629 の物質）を含有するものであった。

さらに、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が実施されている。今年度、当課では 9 品目の溶出試験及び溶出挙動の調査を実施してその品質を確認した。

2) 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等の検査を行った。医療機器一斉監視指導事業に係る医療機器 5 品目の化学的要求事項、エンドトキシン試験及び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 7 品目の溶出試験を実施した。

3. 依頼試験

本年度の依頼試験は、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一般用医薬品等の試験を受託したものであり、その試験内容は有効成分の確認及び定量などであった。

4. 調査、研究

1) 生薬・漢方製剤に関する研究

i) 鎮痛・鎮痙作用をもつ胃腸薬に配合されるロートエキス散中のアルカロイドの分析法を検討した。試料を 0.1mol/L 塩酸 / メタノール混液 (8:2) で抽出し、ペンタフルオロフェニルプロピルカラムで分離することにより、複雑な前処理を必要としない、HPLC を用いたロートエキス散中のアトロピンとスコポラミンの迅速・簡便な定量法を確立した。

ii) 漢方製剤中の有機塩素系農薬およびピレスロイド系農

表 6.3 行政試験実施品目一覧表

府一斉収去品目		123
医療用医薬品(局方)	副腎皮質ステロイド等(有効成分の定量、溶出又は崩壊試験、含量均一性試験等)	7
医療用医薬品(局方外)	副腎皮質ステロイド等(有効成分の定量、溶出又は崩壊試験、含量均一性試験等)	3
	抗ウイルス薬(有効成分の定量、溶出又は崩壊試験、含量均一性試験等)	11
	高脂血症治療薬(有効成分の定量、溶出又は崩壊試験、含量均一性試験等)	15
	女性ホルモン剤(有効成分の定量、溶出又は崩壊試験、含量均一性試験等)	9
	気管支拡張薬(有効成分の定量、溶出又は崩壊試験、含量均一性試験等)	10
	含嗽剤(有効成分の定量等)	6
一般用医薬品(局方外)	外用殺菌消毒薬(有効成分の定量等)	9
	胃腸薬(有効成分の定量、製剤試験等)	10
一般用医薬品(大阪府知事品目)	眼科用薬(有効成分の定量等)	10
医薬部外品(大阪府知事品目)	染毛剤(有効成分の定量等)	9
医薬部外品(薬用化粧品)	殺菌消毒剤入りの液体ハンドソープ(有効成分の定量等)	9
化粧品	化粧水類、クリーム乳液類(配合禁止成分、配合制限成分の定量)	10
医療機器	注射針等(外観、化学的要求事項、エンドトキシン試験)	5
健康食品買い上げ検査品目		21
健康食品(強壮効果を暗示するもの)	シルデナフィル、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、ヨヒンビン、グリベシクリン、グリクラジド、トルブタミドの計9成分及びヒドロキシホモシルデナフィル、アミノタダラフィル、クロロプレタダラフィル、酸性条件でメチルシルデナフィルを生成する物質の確認	12
健康食品(ダイエット効果を暗示するもの)	フェンフルラミン、N-エトソフェンフルラミン、シブトラミン、マジンドール、グリベシクリン、グリクラジド、トルブタミド(7成分)及び甲状腺ホルモンの確認	9
国一斉監視品目		12
後発医薬品品質確保対策	フマル酸クレマスチン製品	7
医療機器	はり又はきゅう用具のはり(外観、化学的要求事項、エンドトキシン試験)	5
総検体数		156
品名のあとの数字は収去検体数、()内は試験実施項目		

表 6.4 医薬品等試験実施件数・医薬品等試験実施項目

	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			無菌試験	殺菌効力試験	その他
					簡単	複 雑	極 複 雑	簡 単	複 雑	極 複 雑			
総 数	168	160	8	928 (882)	42 (34)	2	196 (190)	54 (42)	101 (92)	533 (524)			
局方医薬品	17	17	0	56 (56)					4 (4)	52 (52)			
局方外医薬品	92	84	8	570 (539)	4 (2)	2	10 (4)	25 (22)	95 (86)	434 (425)			
医薬部外品	18	18	0	31 (16)	6			16 (7)	2 (2)	7 (7)			
化粧品	10	10	0	30 (30)						30 (30)			
衛生材料		0	0										
医療機器	10	10	0	55 (55)	32 (32)			13 (13)		10 (10)			
毒劇物		0	0										
その他	21	21	0	186 (186)			186 (186)						

各項目の()内は行政依頼に基づく試験項目の内数

薬の実態調査を行った。148 製品について実態調査を行ったところ、全ての製品について、測定対象とした有機塩素系農薬およびピレスロイド系農薬は定量限界以下であった。(主担：田上、川口、沢辺、梶村、中村)

2) 医薬品等の品質確保及び健康被害防止に関する研究

- i) 無承認無許可医薬品の検査法の開発： 違法薬物の分析に用いる目的で、これまでに 74 種類の医薬品の GC-MS データを蓄積した。健康食品に配合された乾燥甲状腺を検査する目的で、甲状腺ホルモンを蛍光ラベル化-HPLC 法により測定し、迅速性、選択性、感度に優れた分析法を開発した。また、健康食品に違法配合される恐れの高い医薬品成分のうち、高極性成分の一斉分析法を検討中である。
- ii) 後発医薬品の溶出性に関する研究 - 保存後における溶出挙動の変化 - : 複数の硬カプセル剤について、経時

的な溶出挙動に変化が生じた原因を検討した結果、カプセル皮膜またはカプセル内容物、あるいはその両方の変化に起因すると推察された。また、溶出試験に用いるラウリル硫酸ナトリウム (SDS) の品質の違いが溶出性に影響を与えることが判明した。SDS の品質について検討した結果、アルキル基が異なる複数の成分が混在するなど、製品による差が確認された。

- iii) 医薬品等の微生物管理に関する研究： 微生物を迅速に計測できる蛍光染色法の医薬品での有用性を確認するため、生薬であるニンジン末について検討を行った。今回の検討では、蛍光染色法をすべてのニンジン末に適用することはできなかった。
- iv) 医薬品の安定性： 抗がん剤使用による副作用を軽減する目的で、アロプリノールの外用剤としての使用を検討するため、院内製剤軟膏剤におけるアロプリノールの安定性について検討をおこなった。その結果、室温保存および冷蔵保存において、6 ヶ月間は含量の低下は認め

られなかった。（主担：沢辺、岡村、梶村、川口、田上、梶月、中村、土井）

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

i) クオタニウム-15 (QN) の分解により遊離するFAの挙動に関する検討： QNの分解により遊離するFA量は、溶解液の温度およびpHに大きく依存していた。溶解液のpHが酸性になるほど遊離するFA量は著しく増加した。pH2.0のリン酸緩衝液で調製した0.3w/v%溶液を25℃の恒温庫で2日間保存したとき、溶液中のFA濃度は約1000ppmに達した。

ii) ジアゾリジニルウレア (DU) の分解挙動について： 緩衝液、化粧品およびパッチテスト試料について、HPLC、LC-MSおよび¹H-NMRによる分析を行い、DUの分解挙動について検討した。HPLCによる分析では多くの試料において4本のピークを与え、LC-MSによる分析結果から2本のピークについては分子量が218、その他の2本については分子量が188、248と考えられた。さらに、¹H-NMRによる分析結果から、化粧品中における分解物のうち、合計で90%以上のピーク面積を占める2本について、その構造を明らかにした。

（主担：梶村、土井、田上）

4) 薬局等における残薬等の廃棄方法の実態調査

ファルマ・フロンティア基金による事業の一環として、薬務課と協力して、市中薬局に対し、医薬品等による環境汚染に関する意識調査、調剤後の家庭における残薬処理法の指導実態、薬局内での廃棄医薬品量とその方法などについてアンケート調査を実施した。吹田市114、豊中市142、岸和田市68、箕面市50、池田市43、高槻市126、摂津市26事業所合計569事業所について実施し、325事業所（57%）から回答が得られた。主な回答として、半数近くは河川水や水道水から医薬品等の成分が検出されているという事実について認識があるものの対策は講じられていなかった。また、今後薬局における残薬の廃棄法や家庭における残薬の回収ルール化が必要という意見が半数以上をしめた。更に、少しではあるものの薬局内で予調製した残薬を下水に流すという回答があり、その薬効群などを

把握した。（主担：岡村、味村（生活環境課））

5) 健康食品中に違法に配合される乾燥甲状腺中の甲状腺ホルモンの分析法の開発

健康食品に違法に配合されたT3、T4及び乾燥甲状腺を安価、簡便、迅速に検出できる分析法を確立した。従来の分析法に比べて、LC-MSを必要としないことが最大の特長である。また、乾燥甲状腺が配合された場合、これまでは顕微鏡で甲状腺の細胞を確認する必要があったが、この鑑定には経験が必要とされ、検体の状態によっては判定が不可能な場合があった。本法は、蛍光検出法を用いることで高感度の検出が可能となり、乾燥甲状腺に極微量含まれるrT3を確認することができた。これにより、健康食品から検出された甲状腺ホルモンが乾燥甲状腺由来のものか、あるいは合成されたT3、T4かの判別が可能となった。（主担：沢辺）

5. 教育、研修

H22.10.27	西日本化粧品工業会薬事法検討委員会（大阪）に出席（梶村）
H22.11.16	摂南大学薬学部教員への溶出試験の技術指導（梶村）

6. 会議、委員会、研究会等の出席

H22.6.18	平成22年度近畿府県医薬品等審査担当者会議（兵庫県）に出席（梶村、中村）
H22.6.25	ジェネリック医薬品品質情報検討会製剤WGに係る打ち合せ会議（厚生労働省）に出席（梶村）
H.22.7.2	医薬品許認可事務担当者説明会（厚生労働省）に出席（川口、中村）
H22.10.22	第47回全国薬事指導協議会（静岡県）に出席（田口、梶村）
H23.2.25	平成22年度、指定薬物研修会議（国立医薬品食品衛生研究所）に出席（沢辺）