

Table 6 Capillary zone electrophoresis: summary of quantitative data
Test sample.

	1		2		3		4		5		6		7		8	
	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD
1					1.78	0.42	19.01	0.68	32.68	0.60	30.73	0.25	15.65	0.74	1.00	0.53
2							14.83	3.47	32.3	0.36	34.77	3.00	18.1	0.81		
3					1.8	0.1	19.07	0.06	31.93	0.06	30.77	0.06	15.43	0.12	1.00	0.06
4					0.53	0.18	17.85	0.16	33.2	0.32	32.45	0.31	15.92	0.37		
5					2.38	0.29	19.15	0.21	32.4	0.18	31.82	0.33	16.63	0.39		
6					2.38	0.29	19.48	0.87	32.73	0.71	30.47	0.50	15.45	1.41	0.63	0.12
7					1.31	0.39	18.88	0.19	32.42	1.00	31.63	0.29	15.53	0.57		
8	Quantitative data not reported															
9			4.47		6.74		20.28	7.9	30.75	5.8	30.68	2.63	15.26	0.76	1.337	
10					11.63	1.07	26.81	2.09	32.18	0.91	23.02	1.08	6.18	2.49		
11							17.24	2.62	29.68	3.81	30.91	1.21	18.88	2.26		
12					1.58	0.05	18.33	0.3	32.7	0.32	32.13	0.21	15.1	0.08		
13			0.47	0.244	2.48	0.61	17.63	1.38	30.57	1.5	27.78	1.61	15.81	0.85	1.06	0.89

Table 7. Activity of candidate unfractionated heparin samples for the 5th International Standard (unit/ml)

	Assay1	Assay2	Assay3	Assay4	Means	S.D.
Candidate A	2364	2177	2172	2296	2250	94
Candidate B	2871	1730	1920	2661	2300	560
USP Std	342	276	266	290	294	34
EP Std	973	921	693	978	891	130

Fig. 3 Heparin Activity Assayed by Xa Chromogenic Method

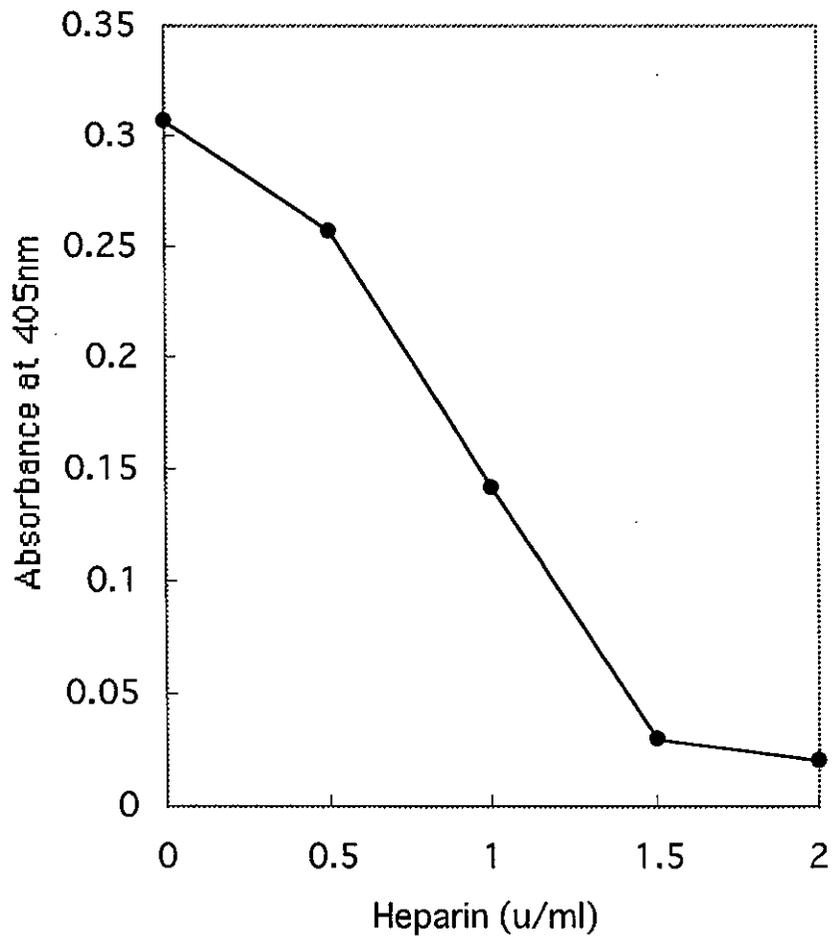


Table 8 Comparison of potency estimates relative to different standards

Sample	Method	potency relative to S (IU/ampoule)	potency relative to C (USP U/ml)	% of potency relative to S	potency relative to D (IU/ml)	% of potency relative to S
A	ANTI-IIA	2090.92	1995.93	95.5	2090.44	100.0
	ANTI-XA	2071.05	1818.19	87.8	2129.60	102.8
	APTT	2010.19	1784.00	88.7	2060.61	102.5
	EP	2104.32	2010.63	95.5	2111.99	100.4
	HEPTEST	1963.12	1571.94	80.1	2101.41	107.0
	USP	1940.39	1830.62	94.3	2028.40	104.5
	JP	2044.88	1863.55	91.1	2084.39	101.9
B	ANTI-IIA	2323.00	2217.45	95.4	2322.46	100.0
	ANTI-XA	2430.30	2148.91	88.4	2493.71	102.6
	APTT	2202.38	1968.13	89.4	2257.61	102.5
	EP	2268.05	2165.49	95.5	2282.11	100.6
	HEPTEST	2406.76	1927.18	80.1	2576.31	107.0
	USP	2105.72	1992.20	94.6	2195.13	104.2
	JP	2262.96	2062.29	91.1	2306.68	101.9
C	ANTI-IIA	376.09	-	-	376.00	100.0
	ANTI-XA	407.74	-	-	420.54	103.1
	APTT	404.01	-	-	414.53	102.6
	EP	375.73	-	-	377.10	100.4
	HEPTEST	448.34	-	-	479.92	107.0
	USP	379.78	-	-	396.26	104.3
	JP	393.93	-	-	401.54	101.9
D	ANTI-IIA	1044.24	996.80	95.5	-	-
	ANTI-XA	1014.93	891.22	87.8	-	-
	APTT	1018.46	904.15	88.8	-	-
	EP	1040.21	993.90	95.6	-	-
	HEPTEST	975.29	780.94	80.1	-	-
	USP	999.61	945.83	94.6	-	-
	JP	1024.21	933.39	91.1	-	-
S	ANTI-IIA	-	1699.13	-	1779.59	-
	ANTI-XA	-	1567.21	-	1830.98	-
	APTT	-	1581.69	-	1824.64	-
	EP	-	1700.75	-	1786.48	-
	HEPTEST	-	1425.31	-	1905.40	-
	USP	-	1683.81	-	1860.97	-
	JP	-	1622.16	-	1814.39	-

Table 9 Mean ratios (number of assays) of slopes of log dose-transformed response lines of samples A, B, C and D to sample S, the 4th IS for Unfractionated Heparin, 82/502.

Method	A	B	C	D
ANTI-IIA	1.02 (16)	*1.04 (16)	1.01 (16)	1.05 (16)
ANTI-XA	1.01 (45)	1.01 (46)	1.02 (41)	1.03 (41)
APTT	*1.08 (20)	*1.03 (20)	1.02 (20)	*1.06 (20)
EP	*1.11 (44)	*1.06 (44)	1.01 (40)	*1.03 (40)
HEPTEST	1.09 (11)	1.00 (11)	1.02 (11)	1.02 (11)

* significantly non-parallel

USP and JP assay results were calculated by local laboratories, hence slopes not available for comparison.

Table 10 Overall comparison of potency estimates relative to different standards

Sample	Potency relative to S (IU/ampoule)	Potency relative to C (USP U/ml)	% of potency relative to S	Potency relative to D (IU/ml)	% of potency relative to S
A	2031.3	1834.1	90.3	2086.5	102.7
B	2283.2	2066.3	90.5	2344.4	102.7
C	397.3	-	-	408.2	102.7
D	1016.5	918.2	90.3	-	-
S	-	1608.7	-	1828.5	-

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）分担研究報告書

日本薬局方等医薬品基準の規格・試験方法に関する研究（H10-医薬-037）
化学合成医薬品の各条の改正と国際調和に関する研究

分担研究者 石橋 無味雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長

研究要旨 本研究では、日本薬局方（日局）における原薬及び製剤の医薬品各条への新規収載に当たってどのような点に留意して各条規格を整備するかを検討した。 医薬品各条は、基原、性状、確認試験、示性値、純度試験、特殊試験、製剤試験、定量等により、組み立てられているが、平成10年度は、これらのうち日・米・EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）のガイドライン等により従来の考え方が大きく変更され、緊急に検討の必要が認められる不純物について検討と考察を行った。 この結果、既収載品目の純度試験の内容を変更することは、製薬業界や消費者に混乱を招きかねず、また労力やコストに見合う利益もあがらないと判断された。 また変更しないことにより各条医薬品の安全性が損なわれることもないと判断された。 しかし、新規収載品目に関しては ICH ガイドラインの考え方を取り入れて各条規定を行うことが、日局が新たに開発される医薬品の「規格及び試験方法」のモデルとなることを考慮すると望ましいと考えられた。 またこの方向が日局医薬品や局方外医薬品の安全性や有効性を確保するためにも、望ましいと判断された。

A：研究目的

日・米・EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）において「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（平成7年9月25日薬審第877号）」及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（平9年6月23日薬審第539号）」が合意された。 これらは原薬及び製剤の純度試験の一部について、不純物の量、その安全性の確認及び規格設定の必要性の有無等についても述べている。 このうち原薬の類縁物質及び分解物について、規格設定不純物以外の不純物は、見かけ上の存在量が0.1%未満とすること。 見かけ上0.1%以上含まれる不純物は構造決定を行い、規

格を設定すること。 また最大投与量2g以下の原薬は、0.1%又は1日摂取量1mgのどちらか低い方で、最大投与量が2gを越えるものは、0.05%で、安全性試験（遺伝毒性試験、最短14日、最長80日の一般毒性試験、必要な場合に特定の毒性試験）が必要とされている。 製剤においも原薬と同様に分解物等の報告が必要な含有量閾値、構造決定が必要な含有量閾値及び安全性の確認が必要な含有量閾値が、それぞれ定められている（ガイドライン参照）。 これらは新医薬品の安全性を確保する目的で、ICHにおいて審議され定められた。

他方、日本薬局方（日局）において、これらの不純物は、従来、0.5%レベル又は1.0%レベルで取り扱われ、それらのレベル

で規格が設定されてきた。しかし、この規格値の設定方法は、医薬品の安全性の確保に必要との考えで示された ICH ガイドラインと設定水準が異なっており、日局医薬品各条の品質に対する信頼性を揺るがしかねない問題を含んでいる。そこで不純物の医薬品規格における取り扱い方法について、日局の考え方と ICH ガイドラインにおける考え方を整合させる方策を求め、また日局医薬品の安全性を担保するために本研究を行うこととした。

B：研究方法

日局医薬品の副作用情報等安全性に係わる情報及び回収情報を調査し、またそれぞれの不純物規格及び規格値について検討を行った。また日局品の不純物含量について調査した。これらの結果を基に既収載品目の純度試験類縁物質を ICH の基準に合わせて変更する必要性、コスト、労力について調査研究を行った。

C：研究結果

日局医薬品を原薬として製造した最終製剤及び日局製剤の投与により生じた副作用や、これらの原薬及び製剤の回収に関する情報を調査したところ、不純物や分解物に起因すると考えられるケースは、調査の結果に含まれていなかった。このことから日局に収載されている医薬品の安全性及び品質は、確保されていると推定された。また不純物規格値を調査し、そのうちの数品目について不純物含量を調査したところ、規格値を大幅に下回る実測値が得られる場合が多かった。このことから、日局医薬品の類縁物質規格値を ICH ガイドラインの水準、すなわち 0.1%レベルに改正することの可能性が示されたといえる。しかしながら現在規定されている不純物の試験法には、薄層クロマトグラフ法が多用

されているとの結果も得られた。したがって ICH ガイドラインが要求するレベルに純度試験の規格値を改める場合には、液体クロマトグラフ法等を用いる方法に改める必要があり、この場合には、純度試験の全面的な改定作業が必要になると予想された。この既収載品目の改正のための作業量とコストは、膨大なものになると予想される。また変更しないことにより各条医薬品の安全性が損なわれることもないと判断されることを考慮すると、既収載品目の改正を行う意味もないと考えられた。しかし、新規収載品目に関しては ICH ガイドラインの考え方を取り入れて各条規定を行うことが、日局が新たに開発される医薬品の「規格及び試験方法」のモデルとなることを考慮すると ICH ガイドラインに準じて規格値を設定する方法も取り入れることが望ましいと考えられた。したがって新たに収載する品目については、早期に ICH ガイドラインに準じて規格値を設定する方法に改めることを中央薬事審議会薬局方部会に提言する。この方向が日局医薬品や局方外医薬品の安全性や有効性を確保するためにも、望ましいと判断される。

D：考察

ICH 等の協議の場における医薬品の有効性安全性に関する考え方は、日本薬局方の改正にも影響を与え、日局医薬品各条に規定すべき試験項目や規格値レベルも見直しを行う必要が認められた。勿論、医薬品の有効性と安全性の品質面からの確保の方法に米国や欧州諸国との間に基本的な差があるはずがなく、また日局の科学水準に問題があるとも思えない。しかし、ICH ガイドラインを厳密に採用すると、表現や表記の方法を変える方が望ましい箇所や、また基準に関する線引きの仕方にも微妙な差があり、手当が必要な部分が存在するこ

とも事実である。このような部分に関するものに純度試験における類縁物質に関するものがある。具体的には、0.5%水準の類縁物質について規格設定等を考慮していたが、ICH のガイドラインでは、0.1%レベルでの対応が必要になった。この既収載品目について、この規格値レベルの必要性を検討したところ日局医薬品を原薬として製造した最終製剤及び日局製剤の投与により生じた副作用や、これらの原薬及び製剤の回収に関する情報に不純物に起因すると考えられるケースは、調査の結果、含まれていなかった。このことから、現行の規格水準で日局に収載されている医薬品の安全性は、確保されていると推定された。また安全性が確保されている現状を考慮すると既収載品目における純度試験の内容を変更することは、製薬業界の混乱を招きかねず、また労力やコストに見合う利益もないと判断された。したがって既収載品目については規格を変更する必要はないと考察された。しかしながら、新規収載品目に関しては ICH ガイドラインの考え方を取り入れて各条規定を行うことが、日局が新たに開発される医薬品の「規格及び試験方法」のモデルとなり、かつ要求水準を表すことを考慮すると ICH ガイドラインに準じて規格値を設定する方法も取り入れることが必要である。したがって新たに収載する品目については、早期に ICH ガイドラインに準じて規格値を設定する方法に改めることを中央薬事審議会薬局方部会に提言する必要性が考慮される。この方向が日局医薬品や局方外医薬品の安全性や有効性を確保するための品質基準にとって望ましいと考察された。

E：結論

日局医薬品各条の純度試験類縁物質の規格値レベルを検討したところ日局医薬品を

原薬として製造した最終製剤及び日局製剤の投与により生じた副作用や、これらの原薬及び製剤の回収に関する情報に不純物に起因すると考えられるケースは、調査の結果、含まれていなかった。このことから、現行の規格水準で日局に収載されている医薬品の安全性は、確保されていると推定された。日局品の安全性が確保されている現状を考慮すると既収載品目における純度試験の内容を変更することは、製薬業界の混乱を招きかねず、また労力やコストに見合う利益もないと判断された。したがって既収載品目については規格を変更する必要はないと結論された。しかしながら、新規収載品目に関しては ICH ガイドラインの考え方を取り入れて各条規定を行うことが、日局が新たに開発される医薬品の「規格及び試験方法」のモデルとなり、かつ最低限度値はあるが品質に対する要求水準を表すことを考慮すると ICH ガイドラインに準じて規格値を設定することが必要であると結論できた。

F：研究発表

なし。

G：知的所有権の取得状況

なし。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

生薬に関する日本薬局方と中国薬典の調和に関する研究

分担研究者 佐竹 元吉 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長

日本薬局方収載生薬の殆どは千年以上も以前に中国大陸から渡来したものである。しかし、長い歴史を経て、名称、基源植物を異とし、近代に入ってから生物学的、化学的試験法に両国独自の見解が取り入れられ、規格内容に大きな相異点が生じている。生薬の国際化の時代を迎えたことから、両国間の規格の調和を意図して研究を行った。

A. 研究目的

漢方製剤（中国では中薬と称するもの）に用いられている生薬は約80%が中国産であるが、それらの多くは基源植物と品質間の相関性が不十分であることから、有用性の科学的解明に支障をきたすことがある。本研究では、日中両国で用いている生薬の品質基準を認識することにより、両国間での生薬及び漢方製剤の有用性の科学的解明を促進し、両国民の健康増進に寄与することを目的とし、規準となる標準生薬、標準化合物の確立を図る。本研究の成果を敷衍することにより、両国の医薬品の品質が向上し、均一化されたものが安定供給される。これに基づき、欧米での生薬拡大に伴う規格設定にさきがけて両国の生薬を原料とする医薬品の流通が国際的に円滑になる。

B. 研究方法

両国の研究機関において、共通の研究テーマを設定し、研究を進めた後、日本で、両国の担当研究者、生薬関連企業、大学の研究者を交えてシンポジウムを開催した。

1. 製剤原料とする生薬の両国間の規格の相異、流通品と生育地の比較を行い、植物学的解明、生薬の形態学的解明、成分の解明、確認試験と定量法、純度試験（重金属、残留農薬）、微生物限度試験法を研究：具体的にカッコンの確認試験として TLC 法と定量法として HPLC 法を検討し、20検体についてデータを作成した。
2. 産地での生育環境（野生地又は栽培地の環境）と形態及び成分変異の比較の研究
3. 基準となる標準化合物の作成に関する研究

C. 研究結果

第13改正日本薬局方および局方

外生薬規格集に記載されている生薬の基原ならびに性状について下記の結果が得られた。

1. 日中で共通と考えられる生薬

137種のうち、

A. 基原が一致している (synonymを含む) 70品目

B. 基原が複数あり、同一基原を含む (synonymを含む) 67品目

2. 類似点はあるが別物と考えられる生薬

C. 生薬名が同じで基原が異なる
ガイヨウ、ガジュツ、サンズコン、
センキュウ、トウキ、モッカ、
ヤクモソウ 7品目

D. 基原が類似していて使用部位が完全に異なる 3品目

インチンコウ：頭花（日）、
地上部（中、インチン）
ケイガイ：花穂（日）、地上部（中、）
モクツウ：茎（日）、
果実（中、ヨチシ）

E. 類似した生薬であるが基原、生薬名共に異なる

ゲンチアナ、ゲンノショウコ、サンショウ、ショウズク、セキショウコン、セネガ、トウヤク、トウカシ、トウヒ、キュモクドツカツ、ワキョウカツ、ワコウホン 12品目

3. カッコンの確認試験法として添付資料1、2の結果が、定量法として添付資料3、4の結果が得られた。

D. 考察

局方生薬の国際調和の第一段階として、日中で共通と考えられる品目に関して、

1. 学名が共通と考えられる品目に関して、学名がsynonymの関係にあるものは両国間で統一できるのはいか、生薬名が極端に違うものについては混乱を避けるために統一できないか、複数の基原があり一部だけが共通の場合、取り扱いの混乱を避ける方策が必要ではないか

2. 別生薬と考えられる品目に関して、基原や使用部位が異なり明らかに別物であるもので生薬名が類似しているものは混乱を避ける方策が必要ではないか

との意見が両国から提案された。しかし、中国薬典は、生薬522種、生薬製剤398種を収載しており、広大な国であるので地方独自の生薬やその規格書があるためより詳細な調査が必要であると考えられる。中国側の意見として、日本薬局方との相違点を新たためて認識した。定量法等日本薬局方と同等であることが望ましい点が多い。研究は開始されたばかりなので、中国の研究者に広報し、今後も共通の場で研究を推進したい、との要望が出され、来年度以降も検討を続行したいとの点で両国の意見が一致した。

E. 結論

生薬の大半は、ひとつの基盤から出発したものであるが、長い歴史を経て日本薬局方、中国薬典の形で独自に設定されてきた。本研究により、初めて両者の相違が明確になり、かつ、共通の認識をもって研究を開始することが可能になった。

F. 研究発表～ G. 知的所有権の取得状況 なし

Identification(revised draft)

pulverized Pueraria Root(2.0g)

add 10mL of methanol
shake for 3min.
filter

sample solution

puerarin for TLC(1.0mg)

dissolve in 1mL of methanol

standard solution

TLC conditions

spot vol. : $2 \mu\text{L}$ (each of the sample solution and standard solution)
plate : silica gel for thin-layer chromatography(TLC)
solvent : ethyl acetate, methanol and water(12:2:1)
distance : about 10cm

Examine under ultraviolet light(main wavelength: 365nm), one of the spots from the sample solution and a blue-white spot from the standard solution show the same color tone and R_f value.

Puerarin for TLC($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_9$)

White crystalline powder.

Freely soluble in methanol and practically insoluble in diethyl ether

Melting point : About $188 \text{ }^\circ\text{C}$ (with decomposition).

Purity --- Related substances --- Dissolve 1.0mg of puerarin in exactly 1mL of methanol. Perform the test with $2 \mu\text{L}$ of this solution as direct in the Identification under Pueraria Root, any spot other than the principal spot at the R_f value of about 0.4 does not appear.

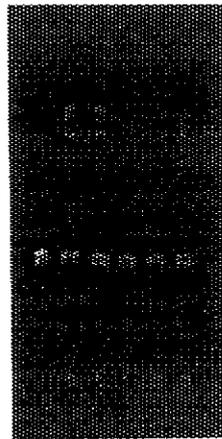
各種試料の試験結果

TLC 条件

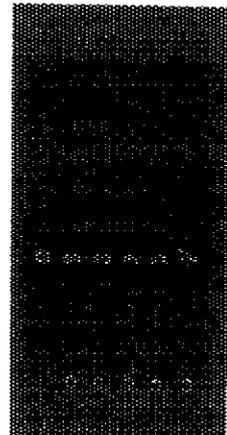
薄層板 : Kieselgel 60F254(0.25mm,Merck)

展開溶媒 : 酢酸エチル/メタノール/水混液(12 : 2 : 1)

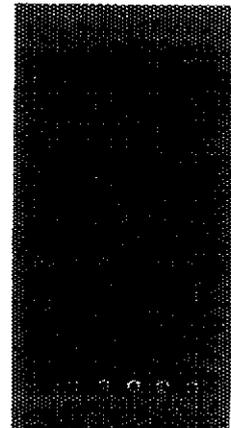
検出方法 : UV365nm 照射



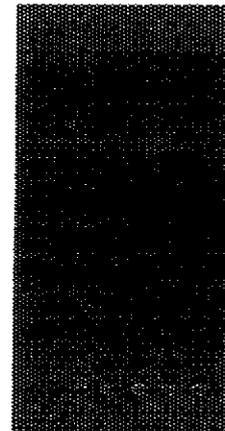
St 1 2 3 4 5



St 6 7 8 9 10



St 11 12 13 14 15



St 16 17 18 19 20

四川省 : No. 1, 2, 5, 7, 9, 11,12,13,18,19

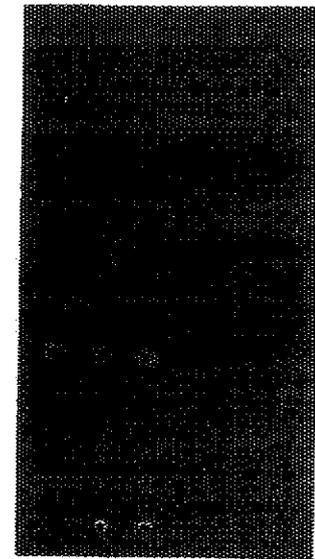
湖北省 : No. 3, 4, 6, 8, 10,

広西省 : No. 20

日本 : No. 15,

韓国 : No. 16

未詳 : No. 14,17



1 2 3 4 5 6

1: St

2: カッコノ No. 11(湖北省)

3: カッコノ No. 3(日本)

4: 粉葛根 A(広東省)

5: 粉葛根 B(広東省)

6: 粉葛根 C(広東省)

Assay(draft)

pulverized Pueraria Root(0.3g)

add 50mL of dil.methanol(1→2)
heat under reflux condenser on a
water bath for 30min.
cool and filter

filtrate

residue

add 30mL of dil.methanol(1→2)
heat under reflux condenser on a
water bath for 30min.
cool and filter

filtrate

residue

add dil.methanol(1→2)
to make exactly 100mL

sample solution

puerarin for component determination(10mg)

dissolve in dil.methanol(1→2)
to make exactly 100mL

standard solution

Determine the peak areas, AT and AS, of puerarin in each solution

Amount(mg)

= amount(mg) of puerarin for component determination × AT/AS

HPLC conditions

injection vol. : 10 μ L(each of the sample solution and standard solution)

detector : An ultraviolet absorption photometer(wavelength:254nm)

column : A stainless steel column about 4mm in inside diameter and about 15cm in length, packed with octadecylsilanized silica gel(about 5 μ m in diameter)

column temperature : A constant temperature of about 40°C

mobile phase : A mixture of water and acetonitrile(9:1)

flow rate : Adjust the flow rate so that the retention time of puerarin is about 15 min

selection of column : Dissolve 5mg resorcinol in 5mL of standard solution.

Perform the test with 10 μ L of this solution under the above operating conditions. Use a column giving elution of resorcinol and puerarin in this order with a resolution between their peaks being not less than 3.0.

system reproducibility : repeat the test six times with the standard solution

under the above operating conditions: relative standard deviation of the peak area of puerarin is not more than 1.5%.

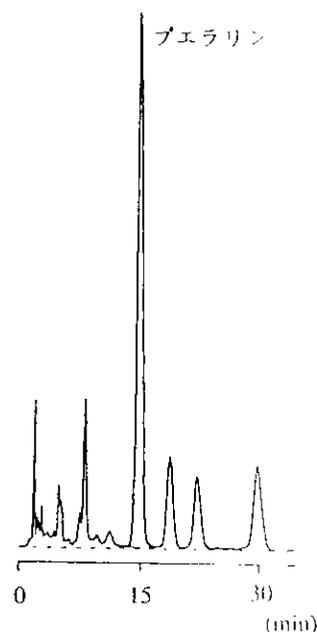
精度

測定者	A			B			C			
	試料	測定値(%)	平均値(%) 標準偏差(%)	相対標準 偏差(%)	測定値	平均値(%) 標準偏差(%)	相対標準 偏差(%)	測定値	平均値(%) 標準偏差(%)	相対標準 偏差(%)
①		5.08	5.10 0.073	1.4	5.12	5.02 0.156	3.1	5.16	5.19 0.177	3.4
		5.11			4.70			5.11		
		4.95			5.07			5.52		
		5.16			5.07			5.20		
		5.14			5.07			4.99		
		5.14			5.07			5.17		
②		4.74	4.63 0.077	1.7	4.55	4.59 0.028	0.61	4.79	4.72 0.072	1.5
		4.69			4.60			4.70		
		4.56			4.62			4.59		
		4.57			4.61			4.78		
		4.57			4.59			4.73		
		4.67			4.56			4.71		
③		3.67	3.64 0.053	1.5	3.57	3.55 0.020	0.56	3.65	3.61 0.093	2.6
		3.68			3.56			3.64		
		3.65			3.56			3.62		
		3.68			3.56			3.69		
		3.58			3.53			3.65		
		3.56			3.52			3.43		

各種試料の試験結果

検体 No.	試料		プエラリンの含量(%)					標準偏差	相対標準 偏差	
	産地など		A社	B社	C社	D社	E社			平均値
1	日生連①	四川省	4.51	4.73	5.06	4.59	4.51	4.68	0.23	4.9
2	日生連②	中国	3.71	4.42	4.81	4.36	4.35	4.33	0.40	9.1
3	日生連③	日本	2.50	2.48	2.74	2.56	2.45	2.55	0.12	4.5
4	日生連④	韓国	3.76	3.91	4.30	3.78	3.98	3.95	0.22	5.5
5	日生連⑤	不明	4.04	4.45	4.70	4.46	4.42	4.41	0.24	5.4
6	日生連⑥	四川省	4.44	5.23	5.36	4.49	5.15	4.93	0.44	8.8
7	日生連⑦	四川省	4.49	4.94	5.34	4.65	4.78	4.84	0.32	6.7
8	日生連⑧	広西省	4.14	4.77	4.95	4.52	4.64	4.60	0.30	6.6
9	日漢協①	四川省	4.71	4.87	5.04	4.79	4.75	4.83	0.13	2.7
10	日漢協②	四川省	5.07	5.39	5.67	4.96	5.17	5.25	0.28	5.4
11	日漢協③	湖北省	4.43	4.55	4.81	4.50	4.31	4.52	0.19	4.1
12	日漢協④	湖北省	4.28	4.40	4.52	4.39	4.21	4.36	0.12	2.7
13	日漢協⑤	四川省	4.63	5.14	5.34	4.75	4.83	4.94	0.29	5.9
14	日漢協⑥	湖北省	4.35	5.41	5.79	5.40	5.18	5.23	0.54	10.3
15	日漢協⑦	四川省	4.26	4.27	4.50	4.23	4.09	4.27	0.15	3.5
16	日漢協⑧	湖北省	4.55	4.87	5.13	5.26	4.50	4.86	0.34	7.0
17	日漢協⑨	四川省	3.52	4.18	4.31	4.38	4.03	4.08	0.34	8.4
18	日漢協⑩	湖北省	4.24	4.47	4.81	4.74	4.37	4.53	0.24	5.4
19	日漢協⑪	四川省	2.78	2.77	2.24	3.18	3.18	2.83	0.39	13.7
20	日漢協⑫	四川省	4.04	4.22	4.46	4.33	4.02	4.21	0.19	4.5
	平均値		4.12	4.47	4.69	4.42	4.35	4.41	0.21	4.7

試料	プエラリン含量(%)
粉葛根 A(広東省)	0.325
粉葛根 B(広東省)	0.319
粉葛根 C(広東省)	0.308



厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

日本抗生物質医薬品基準の日本薬局方への取り込みに関する調査研究

分担研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所
大阪支所薬品試験部第二室長

研究要旨 抗生物質医薬品の薬事法第 42 条による品質基準（日本抗生物質医薬品基準：日抗基）の制定はその使命をすでに果たしたものと考えられ、抗生物質医薬品の品質基準は日局で規定するのが適当であるとの行政的判断がなされた。そこで、抗生物質医薬品の品質基準を日局に規定する際の問題点等について調査研究することとした。本年度は、日局と日抗基の規格設定の仕方の差異について検証し、原薬たる抗生物質医薬品の日局での品質規格のあるべき姿を明確にすることにした。日局に現在収載されている抗生物質医薬品の規格は日抗基に準じると規定されており、日局として独自の規格が設定されているわけではない。日局収載の原薬たる医薬品の規格及び試験方法は原則的には各医薬品にとっての必要かつ十分なものとして規定されている。一方、日抗基では最低必要条件としての品質基準が規定されている。したがって、日局で抗生物質医薬品の日抗基規格を単に規定するだけでは十分にその品質を保証することはできないと考えられた。各抗生物質医薬品の承認に当たっては必要かつ十分な品質規格として日抗基規格の他に必要な品質規格を日抗基外規格として設定しており、抗生物質医薬品の品質規格はこの二つの規格体系で構成されている。したがって、日局での抗生物質医薬品の規格・試験法の設定は、日抗基規格と日抗基外規格の両者を統合したうえで必要な規格項目の有無を検討して行う必要があると考えられた。また、判定基準等の考え方に日局と日抗基の間に相違が見られたので、日局での考え方に整合させる必要性があると考えられた。

分担研究者 谷本 剛
国立医薬品食品衛生
研究所 大阪支所
薬品試験部第二室長
協力研究者 八木澤守正
(財)日本抗生物質学
術協議会 常務理事
藤原 博
国立感染症研究所
細菌・血液製剤部
抗生物質製剤室長

た医薬品の性状及び品質の適正を図るために、これら医薬品の性状と品質規格を規定している。一方、日抗基は薬事法第 42 条に基づいて、抗生物質医薬品の製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設定したものであり、初期の多くの抗生物質が微生物の培養によって製されたことから、その保健衛生上の危害発生を防止する目的で製造（輸入）承認される全品目についての品質基準が設定されることになっている。この品質基準はまた国家検定・検査のための必要条件としての位置付けを有するものでもあった。

近年の科学技術の進歩は医薬品の開発、製造に関する技術レベルを著しく向上させ、一方では GMP 等による製造工程管理や品質管理が徹底されてきてい

A. 研究目的

日局は薬事法第 41 条に基づき、医療上の繁用性や重要性を勘案して選択され

る。このため従来課せられていた抗生物質医薬品の国家検定は廃止され、特定期間中の製品若しくは特定ロット数の製品を試験する国家検査に移行されている。このような現状から抗生物質医薬品の薬事法第42条による品質基準の制定はその使命を十分に果たしたものと考えられ、抗生物質医薬品の品質基準は日局で規定するのが適当であるとの行政的判断がなされた。

従来から日局にも抗生物質医薬品は収載されているが、日局での抗生物質の規格は日抗基に準じるものと規定されており、日局としての独自の規格が設定されているわけではない。日局収載の原薬たる医薬品の多くは製造承認不要品目に指定されており、この限りにおいては医薬品各条に規定された規格及び試験方法はそれぞれの医薬品にとっての必要かつ十分なものと考えられる。しかし、日抗基ではその英名 (Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan) が示すとおり、最低必要条件としての品質基準が規定されている。したがって、抗生物質の品質規格を日抗基に代わって日局で規定しようとする場合に、単に日抗基規格を日局で規定するだけでは十分にその品質を保証することはできないと考えられる。

本研究においては日局と日抗基の規格設定の差異を詳細に検討し、原薬たる抗生物質医薬品の日局での品質規格の設定

のあるべき姿を明確にすることとした。

本年度は医薬品各条の各規格項目に関して細部にわたって検討し、抗生物質医薬品の規格を日局に収載する際の条件整備を行った。

B. 研究方法

日局に収載されている抗生物質医薬品のうち削除予定の2品目を除く89品目及び13局第二追補収載予定の21品目の計110品目について、日抗基規格の構成内容を精査した。この結果と日局医薬品各条で規定される規格項目の差異を比較検討するとともに、適否の判定基準等に対する両者の考え方の整合性について検討した。更に、これらの検討結果に基づいて、原薬たる抗生物質医薬品を日局に規定する際に日局医薬品各条の構成内容と整合が図れるようにするための必要な措置や留意点などについて考察した。

C. 研究結果

1. 日局及び日抗基における医薬品各条の構成

日局は薬事法第41条に基づき、繁用される医薬品の性状及び品質の適正を図るために、これら医薬品の性状と品質規格を規定している。一方、日抗基は薬事法第42条に基づいて、抗生物質医薬品の製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設定したものであり、英名

Table 1. 日局及び日抗基に収載されている医薬品の規格・試験項目例

規格・試験項目	日局収載品目		日抗基収載品目	
	塩酸インデノロール	アモキシシリン	セファクロル	イミペネム
含量規格	○	○	○	○
性状	○	○	○	○
確認試験	○	○	○	○
示性値	吸光度 融点		吸光度 旋光度 pH	吸光度 旋光度 pH
純度試験	溶状 重金属 ヒ素 類縁物質			重金属
乾燥減量又は水分	乾燥減量	水分	水分	水分
強熱残分	○			
特殊性能試験・その他	異性体比			エンドトキシン
定量法	○	○	○	○

Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan (総則第1項) が示すとおり、最低必要条件としての品質基準が規定されている。

日局及び日抗基の医薬品各条での規格及び試験項目を2～3の医薬品を例にしてTable 1に示した。日局では通常、当該医薬品の品質を保証するために必要かつ十分な規格及び試験項目が設定されており、このような前提条件の上で原薬は承認不要品目に指定されている。一方、日抗基ではセファクロルのように示性値の規格を有する品目もあるがアモキシシリンの例でみるように含量規格と水分規格の規格値しか規定されていない品目も少なくない。特に注目すべきことは、日抗基では純度試験に関する規定がなされていない品目が多く見られることである。日局に品質規格を規定する予定の110品目の原薬としての抗生物質のうち、類縁物質に関する規定が設定されている品目は18品目にすぎない。このことは日局に記載されているほとんどの原薬で類縁物質が規定されていることと比べて顕著に相違する点である。

医薬品の規格及び試験方法には当該医薬品の有効性と安全性を担保しうる規格・試験項目を規定すればよいが、現行の日抗基規格は国家検定・検査のための必要条件としての位置付けを強く意識した最低必要条件としての品質基準である。

日局に記載された原薬はその規格試験法によってその品質が担保されうるものであるとの原則にのって承認不要品目に指定されることが多いが、この点から見ても日抗基の基準のみを日局の規格試験法とすることは日局医薬品としての品質規格として十分ではないと考えられる。

2. 抗生物質医薬品の品質規格

抗生物質医薬品は保健衛生上の危害発生を防止する立場から、製造(輸入)承認された全品目についてその品質基準が日抗基に規定されている。しかし、この品質基準は先にも述べたように国家検定・検査のための必要条件としての位置付けを強く意識したものであり、最低必要条件としての品質基準である。日抗基規格は当該抗生物質の品質にとっての必要条件ではあるが、十分条件ではないといえる。

それぞれの抗生物質医薬品の承認に当たっては必要かつ十分な品質規格として日抗基規格の他に必要な品質規格を設定している。このような日抗基の規格以外の品質規格は通常、日抗基外規格と呼ばれ、製造(輸入)承認に際してそれぞれの抗生物質医薬品に対して設定された規格(承認規格)である。

Table 2に抗生物質医薬品の品質規格の例を示した。この例からも分かるように、含量規格、性状、確認試験、乾燥減

Table 2. 抗生物質医薬品の品質規格例

規格・試験項目	イミペネム		セフトリアキソンナトリウム	
	日抗基規格	日抗基外規格	日抗基規格	日抗基外規格
含量規格	○		○	
性状	○		○	
確認試験	○		○	
示性値	吸光度 旋光度 pH		吸光度 旋光度 pH	
純度試験	重金属	溶状 ヒ素 類縁物質	重金属	溶状 ヒ素 類縁物質
乾燥減量又は水分	水分		水分	
強熱残分		○		
特殊性能試験・その他	エンドトキシン	残留溶媒		
定量法	○		○	

量又は水分、定量法に関する規格・試験法は全ての抗生物質医薬品で日抗基に規定されており、示性値に関しては必要な規格項目のみが日抗基に設定されているのが通常である。一方、純度に関する規格及び試験法は多くの項目が日抗基外規格に設定される傾向が強い。

このように抗生物質医薬品の品質規格は日抗基と日抗基外の二つの規格体系で構成されており、両者の規格で抗生物質医薬品の品質を担保する形になっている。

3. 日局に抗生物質医薬品の品質規格を設定する際に考慮すべき点

3. 1. 日抗基規格と日抗基外規格の統合

上記2で述べたように、日抗基は最低必要条件を規定したものであり、日抗基には規定されていないが、品質を担保するために必要な規格項目は日抗基外規格として別途規定されている。したがって、日局での抗生物質医薬品の規格・試験法の規定は、局方医薬品各条との整合を図る点から、また日局での医薬品各条の性格が日抗基のそれと異なることから、日抗基規格と日抗基外規格（承認規格）とを統合したうえで、その設定を検討する必要がある。両規格を勘案してもなお必要十分な規格試験法にならない場合は、必要な規格項目の追加設定を検討すべきである。

3. 2. 判定基準の考え方の整理

日抗基総則（第7項）においては、力価試験等の2種以上の試験方法が規定されている試験項目における適否の判定は“いずれかの方法”で行うことになっている。

抗生物質は歴史的に抗菌活性によってその含量評価（定量）が行われていたが、その後の分析技術の進歩や製造技術の向

上による製品の高純度化に伴って、高精度かつ簡便迅速な分析法としての HPLC 法や分光学的方法などが試験法として採用されるようになった。そのため、日抗基では多くの抗生物質医薬品で複数の力価測定法が規定されている（Table 3）。力価試験法（日局の定量法に相当）として複数の試験法が設定されていること、及びいずれの方法で判定してもよいことは、日抗基の適否の判定に対する考え方が日局のそれと根本的に異なる点である。日局では、定量法に原理や精度の異なる複数の試験法を設定することは適否の判定に混乱を引き起こす原因になると考え、最も適切と考えられる一つの試験方法が設定されている。日抗基を日局に移行させる際には日局のこの考え方に従って一つの定量法を規定するのが適当と考えられる。

4. 抗生物質医薬品の日局での規格条文作成上の留意点

規格項目の配列順序や規格条文等の記載表現は日局のそれらと整合させることを基本とし、各規格項目の記載あるいは規定の方法に関しては下記のような点に留意する必要があると考えられる。

(1) 構造式、化学名、分子式等の項

日抗基においては抗生物質医薬品を構造の面から系・類に体系分類して収載しており、医薬品各条は類のもとに規定されている。Table 4 に系・類の分類と類に含まれる医薬品の例の一部を示したが、日抗基では類の項において作用の本質としての構造を当該抗生物質の遊離体もしくは塩基の構造式で示している。医薬品各条では構造式、化学名のいずれも示されていない。例えば、アンピシリン類には原薬のみに関してもアンピシリン、無水アンピシリン、アンピシリンナトリウムなどが収載されているが、類の

Table 3. 抗生物質医薬品の日抗基に規定されている力価測定法例

品名	アンピシリン	エリスロマイシン	セファレキシン	テトラサイクリン
力価測定法	円筒平板法 標準曲線法 ヨウ素滴定法 光学的方法 HPLC 法	円筒平板法	円筒平板法 ヨウ素滴定法 HPLC 法	円筒平板法 標準曲線法 比濁法 光学的標準曲線法

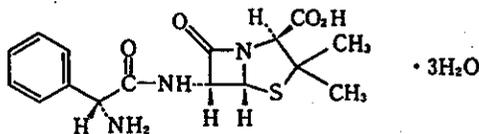
項に遊離体の構造式 (Fig. 1B) が示されており、医薬品各条には構造式も化学名も記載されていない。日局においては、各抗生物質医薬品に対してそれぞれの構造式を記載する必要がある。例えば、Fig. 1に示すようにアンピシリンには A、無水アンピシリンには B、アンピシリンナトリウムには C の構造式を記載する。化学名も日局においては各医薬品ごとに付与する必要がある。

(2) 本質欄の項

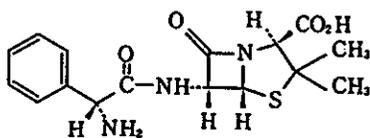
日抗基では各条総則に当該抗生物質の本質や化学名、力価の定義が規定されているが、これらの規定のうち必要な事項は日局に準じてこの項に記載する。含量規格も規定する。なお、含量規格は設定した定量法に基づいた含量規格を設定する。

(3) 性状の項

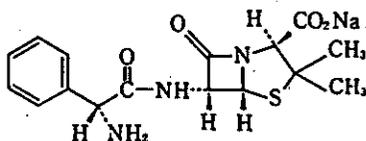
日抗基の性状の項は記載内容及び記載方法ともに日局と概ね整合しているもので、日抗基の項を日局に規定しても特に



A アンピシリン
(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*R*)-2-amino-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate



B 無水アンピシリン
(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*R*)-2-amino-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid



C アンピシリンナトリウム
monosodium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*R*)-2-amino-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

Fig. 1. アンピシリン、無水アンピシリン、アンピシリンナトリウムの構造式と化学名

問題はない。

(4) 確認試験の項

確認試験には紫外・赤外吸収スペクトル法、核磁気共鳴スペクトル法などの機器分析法を積極的に採用し、呈色、沈殿、誘導体化等の化学的試験法は当該医薬品に特異的な方法のみを設定するという考え方は日局と日抗基で共通している。記載方法は日局の方法に従う。

(5) 示性値の項

各医薬品の物性としての示性値は各医薬品の品質を規定する上で必要なものについて規定するという考え方は日局と日抗基で共通している。記載方法は日局の方法に従う。

(6) 純度試験の項

純度に関する試験項目及び規格値の設定は医薬品の品質を規定する上で必須の項目と考えられる。しかし、日抗基には純度試験に関する規定を設定した品目は少ない。抗生物質医薬品では純度に関する規定は日抗基外規格として規定されていることが多いと考えられるので、日抗基外規格を参考にして規格を設定する。

溶状、無機塩、重金属、ヒ素等については必要に応じて設定する。なお、ヒ素の設定に関しては第十四改正日本薬局方原案作成要領(案)に基づいて設定するが、抗生物質の投与量は力価で表示されるため、1mg当たりの理論力価から投与量を重量(mg)に換算して設定の必要性を検討する。類縁物質に関しては設定することを原則とする。その他、各品目ごとに必要な対象物がある場合はそれに関する試験法及び規格値を設定する。

(7) 乾燥減量又は水分の項

水和物は原則として水分測定法で規定し、規格値は幅で規定する。

乾燥減量を規定する場合、日抗基一般試験法第1法を適用する医薬品の規定は日局に移行できるが、同第2法を適用する医薬品においては第1法が適用できないか検討したうえで規定する。記載方法は日局の方法に従う。

(8) 強熱残分

局方と日抗基は同じ規定方法であるので、そのまま日局に移行できる。

(9) 特殊試験の項

日抗基でのエンドトキシンの規格値は従来の発熱性物質試験におけるウサギ投与量から算出した値である。日局でのエンドトキシン規格値はヒトに対する1日

最大投与量に基づいて設定することを原則としている。したがって、抗生物質医薬品の規格を日局に規定する場合は、日局での設定原則に従って規定する。

ヒスタミンに関する規定は日局にはなく、日抗基に独自の規格項目である。ヒスタミンに対する規定の是非について各品目ごとに再検討し、必要な品目については日抗基に従って日局に規定する。日局に規定する場合には、次の例に従って記載する。

例：塩酸プレオマイシン
ヒスタミン 本品の適当量を取り、注射用水に溶かして1 mL当たり300 µg (力価)を含む液を調製し、この液につき、試験を行うとき、これに適合する。

(10) 定量法の項

日抗基には一般試験法に力価試験法として①円筒平板法、②標準曲線法、③比

濁法、④光学的標準曲線法、⑤光学的方法、⑥ヨウ素滴定法の6種の試験法が設定されており、この6種の試験法にHPLC法を加えた7種の方法が各条品目で利用されている。日抗基では多くの品目において上記の方法のうちの複数の試験方法が規定されており(Table 3)、複数の試験法が規定されている場合にはいずれの方法で試験してもよいことが総則で述べられている。

一般に、抗癌性抗生物質の定量を抗菌活性の測定で行う必要はなく、合成抗生物質や有効成分が単一物質である抗生物質などで理化学的方法が確立されているものについても円筒平板法等の生物学的試験法を適用しなければならない必要性は少ないと考えられる。また、夾雑する類縁物質が強い抗菌活性を示したり、逆に抗菌活性を阻害するような場合には生物学的試験法よりもHPLC法などの分離定量が可能な試験法を設定するほうが合理的であるとも考えられる。しかし、硫

Table 4. 日抗基における抗生物質医薬品の分類体系 (抜粋)

系	類	各条医薬品名*
アミノグリコシド系	アストロマイシン類	硫酸アストロマイシン
	カナマイシン類	一硫酸カナマイシン 硫酸カナマイシン
セフェム系	セフロキシム類	セフロキシムナトリウム セフロキシム アキセチル
ペニシリン系	アンピシリン類	アンピシリン 無水アンピシリン アンピシリンナトリウム 塩酸タランピシリン 塩酸バカンピシリン 塩酸レナンピシリン
	ベンジルペニシリン類	ベンジルペニシリンカリウム ベンジルペニシリンプロカイン ベンジルペニシリンベンザチン
マクロライド系	エリスロマイシン類	エチルコハク酸エリスロマイシン エリスロマイシン エリスロマイシンエストレート ステアリン酸エリスロマイシン ラクトビオン酸エリスロマイシン
	キタサマイシン類	アセチルキタサマイシン キタサマイシン 酒石酸キタサマイシン

* 原薬のみを記載した。