

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：225nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 °C付近の一定温度

移動相：pH4.7 の 0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液/メタノール混液（4：1）

流量：アセトアミノフェンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からアセトアミノフェンの保持時間の約 6 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 25 mL とする。この液 10 μ L から得たアセトアミノフェンのピーク面積が，標準溶液のアセトアミノフェンのピーク面積の 15～25 % になることを確認する。

注）本品のような形で類縁物質の規格値が設定されている場合には，不純物中に一定レベル以上含まれる類縁物質のピークが検出できることを確認するために「検出の確認」が必要になる。 文例は，仮に ICH の原薬の不純物ガイドラインで個別の規格の設定が必要とされている 0.1 % 以上のレベルで含まれる類縁物質のピークを検出することとして設定した。

カラムの選定システムの性能：本品及び塩酸 p -アミノフェノール 0.01g ずつをメタノール 1mL に溶かし，移動相を加えて 50mL とする。この液 1mL をとり，移動相を加えて 10mL とする。この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，p -アミノフェノール，アセトアミノフェンの順に溶出し，その分離度は 7 以上のものを用いるである。
システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，アセトアミノフェンのピーク面積の相対標準偏差は 3.0 % 以下である。

~~検出感度：標準溶液 10 μ L から得たアセトアミノフェンのピーク高さがフルスケールの約 15 % になるように調整する。~~

~~面積測定範囲：溶媒のピークの後からアセトアミノフェンの保持時間の約 6 倍の範囲~~

3. 2. 2) 現表記

(5) 類縁物質 以下，日局 13 を参照。

3. 3) 純度試験の例

3. 3. 1) 新表記例

亜酸化窒素

(6) 一酸化炭素 本品 5.0mL を，減圧弁を取り付けた耐圧金属製密封容器から直接ポリ塩化ビニル製導入管を用いて，ガスクロマトグラフ用ガス計量管又はシリンジ中に採取する。このものにつき，次の条件でガスクロマトグラフ法により試験を行うとき，一酸化炭

素の流出位置にピークを認めない。

操作試験条件

検出器：熱伝導度型検出器

カラム：内径約 3mm，長さ約 3m の管に 300 ~ 500 μ m のガスクロマトグラフ用ゼオライト（孔径 0.5nm）を充てんする。

カラム温度：30℃付近の一定温度

キャリアーガス：水素

流量：一酸化炭素の保持時間が約 20 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：混合ガス調製器に一酸化炭素 0.1mL 及び空気 0.1mL を採取し，キャリアーガスを加えて 100mL とし，よく混合する。その 5.0mL につき，上記の条件で操作するとき，一酸化炭素のピーク高さが記録計フルスケールの 30 ~ 55% 約 10cm になるように調整ことを確認する。

注) 自動積分器を用いてピーク面積を測定する方法に改めることが望ましいが，現行の記録計を用いて，そのピーク高さによる方法のままの記載例とした。

~~カラムの選定システムの性能：混合ガス調製器に一酸化炭素 0.1mL 及び空気 0.1mL を採取し，キャリアーガスを加えて 100mL とし，よく混合する。その検出の確認に用いた混合ガス 5.0mL につき，上記の条件で操作するとき，酸素，窒素，一酸化炭素の順に流出し，それぞれのピークがは完全に分離する。ものを用いる。~~

~~システムの再現性：検出の確認に用いた混合ガス 5.0mL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，一酸化炭素のピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。~~

~~検出感度：カラムの選定に用いた混合ガス 5.0mL から得た一酸化炭素のピーク高さが約 10cm になるように調整する。~~

3.3.2) 現表記

(6) 一酸化炭素 以下，日局 13 を参照。

4) 面積百分率法による純度試験の記載例

4.1) 純度試験の例

4.1.1) 新表記例

塩酸キニーネ

(4) 類縁物質 本品 0.020g をとり，移動相に溶かし，正確に 100mL とし，試料溶液とする。別にシンコニジン 0.025g をとり，移動相に溶かし，正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準

溶液 50 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法により塩酸ジヒドロキニーネの量を求めるとき、10.0 %以下である。また、主ピーク及び上記のピーク以外のピークの合計面積は、標準溶液のシンコニジンのピーク面積より大きくない。

操作試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：235nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 25cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：室温 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル/メタンサルホン酸試液/ジエチルアミン溶液（1 \rightarrow 10）混液（43 : 5 : 1 : 1）

流量：キニーネの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からキニーネの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 mL とし、システム適合性試験用溶液とする。~~システム適合性試験用溶液 \times mL を正確に量り、 $\square\square$ mL を加えて正確に $\times\times$ mL とする。~~この液 50 μ L から得たキニーネのピーク面積が、~~システム適合性試験用試料溶液のキニーネのピーク面積の 7 ~ 13 % になることを確認する。~~

注) 本品の場合、規格値が大きいためシステム適合性試験用溶液の調製には試料溶液を 10 倍に希釈するだけでよく、2 段目の希釈は行わなくてよい。

~~カラムの選定システムの性能：本品及び硫酸キニジン 10mg ずつをメタノール 5mL に溶かし、更に移動相を加えて 50mL とする。この液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、キニジン、キニーネ、ジヒドロキニジン、ジヒドロキニーネの順に溶出し、キニジンとキニーネ及びキニーネとジヒドロキニジンの分離度がはそれぞれ 1.2 以上のものをを用いるである。~~

システムの再現性：検出の確認で調製したシステム適合性試験用溶液 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、キニーネのピーク面積の相対標準偏差は 3.0 % 以下である。

~~検出感度：標準溶液 50 μ L から得たシンコニジンのピーク高さが 5 ~ 10mm になるように調整する。~~

~~面積測定範囲：溶媒のピークの後からキニーネの保持時間の約 2 倍の範囲~~

4. 1. 2) 現表記

(4) 類縁物質 以下、日局 13 を参照。

4. 2) 純度試験の例

4. 2. 1) 新表記例

エンフルラン

(4) 類縁物質 本品 5 μ Lにつき、次の条件でガスクロマトグラフ法により試験を行う。試料注入直後の空気のピーク以外の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、エンフルラン以外の物質の量は 0.10 %以下である。

操作試験条件

検出器：熱伝導度型検出器

カラム：内径約 3mm、長さ約 3m の管にガスクロマトグラフ用ジエチレングリコールコハク酸エステルを 180 ~ 250 μ m のガスクロマトグラフ用ケイソウ土に 20 %の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度：80 $^{\circ}$ C付近の一定温度

キャリアーガス：ヘリウム

流量：エンフルランの保持時間が約 3 分になるように調整する。

面積測定範囲：エンフルランの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：本品 1 mL を正確に量り、□□□を加えて正確に 100 mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 1 mL を正確に量り、□□□を加えて正確に 10 mL とする。この液 1 μ L から得たエンフルランのピーク面積が、システム適合性試験用試料溶液 1 μ L から得たエンフルランのピーク面積の 7 ~ 13 % になることを確認する。

カラムの選定システムの性能：本品 5mL と 1, 2 -ジクロロエタン 5mL を混和する。この液 1 μ L につき、上記の条件で操作するとき、エンフルラン、1, 2 -ジクロロエタンの順に流出し、その分離度は 3 以上のものを用いるである。

システムの再現性：検出の確認で調製したシステム適合性試験用溶液 1 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、エンフルランのピーク面積の相対標準偏差は 5.0 %以下である。

~~検出感度：本品 5 μ L から得たエンフルランのピーク高さがフルスケールの 50 %以上になるように調整する。~~

注) 試験方法が記録計を用いて行う方法であれば、上記の「検出感度」の項をそのまま「検出の確認」として用いることも可能である。しかしながら本試験は自動積分法により行うこととされており、自動積分法を用いて規格値レベルの分析目的物質のピークが検出できることを確認する方法を規定する必要があるため、現行の「検出感度」を項目の名称だけ「検出の確認」と変えるだけでは適切でなく「検出の確認」として規定し直した。

~~面積測定範囲：エンフルランの保持時間の約 3 倍の範囲~~

4. 2. 2) 現表記

(4) 類縁物質 以下, 日局 1 3 を参照.

(別紙2)

「検出の確認」について

「検出の確認」は、規格値レベルの分析目的物質を含む試料から調製された試料溶液中の分析目的物質の濃度が、標準溶液中の基準物質の濃度と同じか、濃い場合には（規格値レベルの分析目的物質を含む試料から調製された試料溶液から得られる分析目的物質のピーク面積が標準溶液から得られる基準物質のピーク面積と同じか、大きい場合）設定する必要はない。なぜなら、この場合は、標準溶液から分析目的物質の基準となるピークが検出されていれば、規格値レベルにある分析目的物質のピークは、試料溶液からも確実に検出されると考えられるからである（ただし、基準物質と分析目的物質の感度比など、必要なパラメータについては試験方法の設定の際に十分にバリデートされていることが前提である）。しかし、標準溶液に含まれる基準物質の濃度より試料溶液に含まれる分析目的物質の濃度（規格値）が薄くなるような規格値を設定する場合には、規格値レベルの濃度のピークが検出できることを証明するために「検出の確認」を設定する必要がある。この考え方は限度試験及び定量試験に共通である。例えば、「類縁物質の規格値が0.1%であり、総量は0.5%以下である。」のように類縁物質の含量を求めて規格値と比較する場合（定量試験）には、「検出の確認」は不必要かとの質問を受けることがあるが、答えは「否」である。「検出の確認」は、「規格値レベルの濃度のピークが検出できていることを確認するため」のものであり、標準溶液と試料溶液における分析目的物質の濃度の関係（感度比などについてのバリデートが済んでいることが前提である）がどうなっているかを考えて決める必要がある。

「検出の確認」における数値の規定は次のような考え方で行うことが望ましい。

「検出の確認」は、純度試験などで標準溶液よりさらに低い濃度のピークを定量する必要がある場合に設けられる項目である。本来、定量すべき濃度域の下限（ICHでは原薬の0.1%相当）までは精度が保証されるべきであるが、「検出の確認」は、その簡便法として用いられるものと位置付ける。「検出の確認」の項では、標準溶液に対する希釈した溶液のピーク面積の範囲を規定しているが、定量限界における要求される分析操作込みの再現性がRSD10%と考えると、装置への注入だけを繰り返す場合の精度はそれより小さくなければならない。したがって、特に事情のある場合を除き希釈溶液から得られたピークの面積は希釈前の液から得られたピーク面積の少なくとも理論値 $\pm 20 \sim 30\%$ （相対値）の内側範囲になければならないとするのが妥当であると考えられる。ただし、「システムの再現性」を定量すべき濃度域の下限で行った場合には「検出の確認」の項は必要ない。

自動積分法と記録計を用いる方法で、何故「検出の確認」の方法が異なるのかとの質問がよく寄せられている。この項目は従来「検出感度」という名称の下で扱われてきており、日局11以前から日本薬局方調査会でこの項目の表記をどうするかが議論されてきた。

この問題に決着をつけるため、今回、各条表記の改正を行うものである。例えば、試験方法では自動積分法により測定することになっているにもかかわらず検出感度の項に「標準溶液20 μ Lから得たアザチオプリンのピーク高さが3～6mmになるように調整する」と記載されている場合、実際には、検出感度の設定が行えないという事態が生じてしまう。なぜなら、通常、分析器から自動積分器には減衰器を通さない未加工データが

送られているが、データを受けた自動積分器で調整可能なのは、ピーク検出感度、ノイズレベル及びデータ取り込み間隔などであり、「標準溶液 20 μ L から得たアザチオプリンのピーク高さが 3 ~ 6mm になるように調整する」ことは、機能上不可能である（ディスプレイや記録紙に表示するクロマトグラムの縮小は行えるが、これは単にクロマトグラムの縮小拡大を電氣的に行っているだけである）からである。したがって、日局 13 では、実際の試験を自動積分法で行う場合も、「検出感度」についての検討は、記録計を用いて行い、「アザチオプリンのピーク高さが 3 ~ 6mm」であれば、試験の条件は満たされたとするとの日本薬局方調査会の統一見解を基に運用されてきた。今回の各条表記の改正で全ての問題が解決されるわけではないが、試験を実施する現場に過剰な負荷をかけず、かつ矛盾点を少なくすることができた点で若干の進歩が得られたと考られる。

なお、用語を「検出感度」から「検出の確認」に変更したのは、本項の試験操作の目的が「規格値の濃度で分析目的物質のピークが検出されることを確認すること」であるにも拘わらず、「検出感度」を文字通り、分析システムの検出能力の意味に解釈する人もいて、誤解が生じることがあったためである。

(別紙3)

「システムの再現性」について

再現性、すなわち、測定値の相対標準偏差 (RSD) は ICH の「分析バリデーションに関するテキスト」にもあるように、定量精度を保証すべき濃度で規定されることが望ましい。これは、通常、分析法の精度が濃度に依存して変化するためである。例えば、定量試験の場合は、試験溶液の濃度で、純度試験の場合は、測定すべき不純物濃度の下限(例えば、標準溶液や主薬成分の 0.1% に相当する濃度)で規定するのが理想的である。

RSD の上限は次のようにして定めることができる。まず、十分な回数の測定を行い、この分析法の併行精度の母分散 (σ^2) を求める。 σ^2 が求まる十分な回数としては、例えば、JIS では 15 回が推奨されている(標準測定方法の中間精度, JIS Z 8402-3:1999, p7)。実際に試験したときの測定値の分散比 (s^2/σ^2) は、規定された繰り返し回数(6回が推奨される)-1 を自由度とするカイ二乗分布するので、求めた母標準偏差 (σ) を用いて標準偏差 s の分布の上側 1% 値(標準偏差がこの値より大きくなる危険率が 1% の点における RSD の値)を求めることができる。 σ より導かれる繰り返し精度の RSD が 1.0% のとき、試験で 6 回測定したときの RSD の上側 1% 値は 1.74% である。また、上側 5% 値(危険率 5% の点での RSD の値)は 1.49% となる。「システムの再現性」の規格値を、上側 1% 値よりやや大きいところで、かつ整数で設定することになれば表に示すように「 σ から求めた RSD」が、上限 0.5% のときは、自由度 5 の「上側 1% 値」が 0.87 となるので「システムの再現性」の「規格値案」を「1.0%」とした。「システムの再現性」の規定に際しては、次の表を参考にされたい。

σ より求めたRSD(%)	上側1%値	規格値案(%)
	自由度5	測定数6回
0.2	0.35	0.5
0.5	0.87	1.0
1	1.74	2.0
1.5	2.61	3.0
2	3.47	4.0
3	5.21	6.0
5	8.69	9.0
7	12.16	13
10	17.37	18

注意) RSD の場合は本来平均値の分布が考慮されるべきであるが、この表では平均値の変動は非常に小さく無視できると仮定している。

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

研究要旨 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%が中国から輸入されている。医薬品としての品質を確保するとともに、これらの生薬の安定確保を図るためには、日中両国で用いている生薬の品質規格が共通認識されることが重要である。そこで、これらの材料の起源植物を解明し、品質規格に関する両国間の薬局方の調和を検討する。

本年度は、中国が行政組織を改変したことに伴い、新しい組織となった薬局方委員会(国家薬典委員会)および中国薬品生物制品検定所との間で、生薬の品質を重点に日中の薬局方の相違点を検討し、調和への合意点を検討した。

A. 研究目的

日本薬局方に生薬の品質規格が収載されてから約100年が、中国薬典でも約50年が経過している。しかし、生薬そのものの歴史は遙かにその20倍以上の年月を経ていて、日本と中国はそれぞれ独自の治療法を採用してきたこともあり、基原植物の採択や加工調製法、薬局方制定以後は各規格試験法、規格値等に両国間で違いが生じている。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、昨年(2017年)の東京での会議に引き続き、第2回の会議を北京で、第3回の会議を東京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. 薬局方に関する両国の総合的な対比(構成内容、総則、通則、一般試験法、試薬、試液)

2. 収載品目の比較（生薬及び生薬製剤）
3. 両局の調和品目の選定（両国の共通基原のもの、基原が一部違うもの、生薬名が同じもので、基原又は部位が違うもの）
4. 調和品目の記載内容
 - (1) 生薬名、別名、ラテン名、英名の記載方法
 - (2) 基原植物の種類の規定
 - (3) 性状の記載内容の形態学的検討
 - (4) 化学的な規定の検討（定量法、確認試験法）
 - (5) その他の規格値（エキス含量、灰分、酸不溶性灰分、純度試験、重金属試験、砒素限度値、残留農薬の規格、処方、製法、用法、要領、注意）
 - (6) 今後の規格 微生物限度試験法
5. 確認試験用標準品、定量法用標準品、生薬標準品（対照薬材）
6. Aristolochic acidによる副作用と *Aristolochia* 属生薬の規格

C. 研究結果

各項目について両国の薬局方収載条項を比較し、相違点についてリストを作成した。また、ゴシュユ、オウゴン、リュウタン、ボウコン、サンシシについて性状、形態、成分定量、遺伝子解析等を精査した。日本薬局方には未収載のカシユウについて中国薬典の規格が紹介され、同時に調製前後の成分定量が検討された。

調製前	Emodin %		Stilbene %	
	遊離型	結合型	遊離型	結合型
A	0.13	0.08	0.02	0.04
B	0.06	0.05	0.03	0.02
C	0.02	0.03	0.01	0.02
D	0.002	0.002	0.004	0.001
E	-	-	-	-
F	0.07	0.24	0.02	0.08
G	0.08	0.12	0.01	0.06
H	0.004	0.08	-	0.02
I	0.04	0.07	0.01	-

調製後のカシユウ	Emodin %		Stilbene %	
	遊離型	結合型	遊離型	結合型
C	0.17	0.005	0.09	-
F	0.21	0.07	0.08	0.03
G	0.02	0.002	0.009	0.005
H	0.21	0.05	0.09	0.01

D. 考察

第2回会議では、品質を中心に検討し、第3回会議では安全性を中心に検討した。中国薬典は改訂版が2000年3月7日に発行されたばかりで、残留農薬試験法と規格値、微量重金属試験法、微生物限度試験法と製剤への限度値が新たに収載された。日本薬局方は、既に第13改正で残留農薬試験法は収載済みであるが、微生物限度試験法については第14改正で収載予定で、生薬独自の問題点を解決した試験法を提案中である。中国側は新試験法に関心を寄せており、今後はこれらの点で調和が可能になるものと考えられる。サンシシについての研究は、両国間で共通の生薬であるにも関わらず、成分のgenipinの定量で差が生じた。今後は同一定量法で試料を揃えて検討することが必要

であると確認した。Aristolochic acid による副作用問題については、2 国間のみの問題ではなく、イギリスが輸入に関する認可に厳しい措置を講じたが、生薬名が同一ではあるが、基原の異なるものへも同様な措置をとっていることから、今後は日中双方でこれらの生薬への誤解を解消すべく、科学的な立証をすることに両国の意見が一致した。

E. 結論

日本薬局方、中国薬典の生薬に関する規格の調和を目指して共通テーマで研究を行い、品質規格ならびに安全性に関する規格を討議した。それぞれの国の独自性を尊重しながら、共通点については今後両国の追補作成時に記載の統一を検討することとした。

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 薬事法第 42 条に基づく日本抗生物質医薬品基準(日抗基)は廃止し、抗生物質医薬品の品質基準は日本薬局方(日局)で規定するのが適当との行政判断がなされた。そこで、日抗基収載の抗生物質医薬品の規格試験法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。初年度は日局と日抗基の規格設定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り方を明確にした。本年度は規格試験法の根拠となる一般試験法について日局と日抗基の間での相違点を明らかにし、日局に規定される抗生物質医薬品の品質試験の実施に支障が生じないように対策を講じることを目的に研究を行った。日抗基には 36 種の一般試験法が設定されている。この中、23 種の試験法は日局一般試験法を準用しており、特に問題はない。しかし、アセチル基定量法、グラジュエントクロマトグラフ法、結晶性試験法、バイオオートグラフ法、ヒスタミン試験法及び力価試験法の 6 試験法は日抗基独自の試験法であり、これらについては必要な試験法を日局に新規収載するなどの措置を講じなければ規格試験法の実施根拠が失われることになる。一方、乾燥減量試験法、水分測定法、注射剤の不溶性異物検査法、発熱性物質試験法、pH 測定法、プラスチック製医薬品容器試験法及び無菌試験法の 7 試験法は原則的には日局試験法を準用しているが、抗生物質製剤固有の試験条件に対応するための記述が追加されている。しかし、これらの追加規定を日局一般試験法で措置しなくても日局に移行した抗生物質医薬品各条の規格試験の実施に支障の生じないことが明らかになった。

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
協力研究者 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

果たしたと考えられ、日抗基を廃止して医薬品各条を日本薬局方(日局)に規定するのが適当との行政的判断がなされた。本研究は、日抗基医薬品各条を日局に移行させる際に生じるとされる問題点を明らかにし、それらに対する対策を講じ、円滑な移行を図ることを目的に行うこととした。初年度は日局と日抗基の規格設定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した。本年度は医薬品各条の規格試験の根拠となる一般試験法について日局と日抗基の間での相違点を明らかにし、日局に規定された抗生物質医薬品の品質試験の実施に不都合が生じないように対策を講じることを目的に研究を行った。

A. 研究目的

薬事法第 42 条に基づく日本抗生物質医薬品基準(日抗基)はすでにその使命を

B. 研究方法

日抗基に規定されている一般試験法（36 試験法）のそれぞれについて、日局に規定された試験法との異同について精査した。日抗基に特有な試験法については抗生物質医薬品各条への適用状況を調査し、この結果に基づいて日局へ新たに規定する必要があるか否かについて検討した。日局試験法と一部が異なる試験法については医薬品各条での適用状況を勘案しながらその異同部分の取り扱いについて検討した。

C. 研究結果

1. 日抗基一般試験法の種類及びそれらと日局一般試験法との関係

日抗基には Table 1 に示す 36 種の一般試験法が規定されている。

液体クロマトグラフ法をはじめとした 23 種の試験法は日局一般試験法にも規定された試験法であり、日抗基においては日局一般試験法の当該試験法を準用している。

アセチル基定量法、グラジュエントクロマトグラフ法、結晶性試験法、バイオオートグラフ法、ヒスタミン試験法及び力価試験法の 6 試験法は日抗基に独自の試験法であり、日局一般試験法にはこれら試験法の規定はない。

一方、乾燥減量試験法、水分測定法、注射剤の不溶性異物検査法、発熱性物質試験法、pH 測定法、プラスチック製医薬品容器試験法及び無菌試験法の 7 試験法は日局一般試験法にも規定されているが、抗生物質製剤に固有の試験条件等がそれぞれの試験法に追加規定されている。

日抗基独自の各試験法が日局一般試験法として必要な場合には、その試験法の日局への新規収載措置を講じなければ規格試験の実施根拠が失われることになる。一方、日局一般試験法に規定されているが操作法等の一部が異なる試験法においては必要に応じて日局一般試験法の一部改正を要することになるかもしれない。日局一般試験法を準用した日抗基一般試験法は日局に移行された日抗基医薬品各条の試験に影響を及ぼすことはないので、日抗基の日局への取り込みの際に特段の検討を要することはない。

2. 日抗基独自の一般試験法

日局に規定されていないアセチル基定量法、グラジュエントクロマトグラフ法、結晶性試験法、バイオオートグラフ法、ヒスタミン試験法及び力価試験法のそれぞれについて、日局一般試験法における位置づけをどのようにするか検討した。

1) アセチル基定量法

本試験法は医薬品中のアセチル基の含量を定量するものである。日抗基医薬品各条での適用はアセチルスピラマイシンとトリアセチルオレアンドマイシンの 2 品目に見られる。この 2 品目の日局医薬品各条での規定において、アセチル基含量規格が規定されなければ本試験法の一般試験法への規定は不要であるが、例えば規定されたとしても、当該医薬品各条で試験操作法等を規定すれば差し支えなく、適用例の少ない試験法を取って一般試験法として規定する必要はないと考えられる。

2) グラジュエントクロマトグラフ法

本試験法は、濃度勾配溶出法によって医薬品中の成分を分離するクロマトグラフ法であるが、HPLC は含まれない。本試験法は複数成分を有効成分とする塩酸プレオマイシン及び硫酸プレオマイシンの成分含有比率試験において、有効成分の分離に用いられている。本試験法は多量の試料を必要とし、更に分離操作には 40 時間以上の長時間を要するという難点をもつ。現在の技術水準からすれば、HPLC を利用することによって微量の試料で短時間により精度の高い試験の実施が可能と考えられる。抗生物質医薬品各条を日局に移行させる際に成分含有比率試験を設定する必要がある場合は、日抗基に規定された方法をそのまま採用するのではなく、現在の技術水準を反映した新たな操作条件に改めて規定することが望ましいと考えられる。そのため、グラジュエントクロマトグラフ法自体を日局一般試験法として規定する必要はないと考えられる。

3) 結晶性試験法

本試験法は、試料の結晶性を偏光顕微鏡を用いて試験する方法である。結晶性に関しては性状の項に記載されているが、日局では結晶性の試験法を特に規定しているわけではない。ただ、第十四改正日本薬局方原案作成要領において、肉眼又はルーペを用いて結晶と認められるものに対して「結晶」の表現を用い、粉

末のうちで粉末X線回折測定法又は光学顕微鏡により結晶の存在が認められるものに対しては「結晶性の粉末」と記載してよいこととされている。本作成要領には偏光顕微鏡による試験が具体的に示されているわけではないが、ここでの光学顕微鏡には偏光顕微鏡も包含するものと解釈される。日抗基の結晶性試験法では偏光顕微鏡による試験のみを規定していることから、この結晶性試験法を日局に規定することは方法論を限定することとなる。このようなことから、偏光顕微鏡を用いた結晶性試験法を日局で規定する必要性はないと考えられる。

4) バイオオートグラフ法

バイオオートグラフ法は、TLCなどで分離した抗菌活性を有する成分を寒天培地などに転写し、微生物学的にその成分を検出する方法である。本試験法は抗菌性物質に特有な試験法の一つであり、ゲンタマイシンの成分含有量試験やチカルシリン及びピペラシリンナトリウムの純度試験に応用されているが、操作が煩雑であったり判定結果を得るまでに長時間を要するという難点がある。本法を適用している試験目的に対して、現在では多くの場合 HPLC を利用した方法が採用されており、これら品目の日局への移行に際しては本試験法の適用の是非を検討する必要がある。試験方法が HPLC 法等へ変更されれば本試験法は不要となり、変更が困難な場合においても本試験法の適用例が少ないことから、医薬品各条で操作法を規定して差し支えないと考えられる。したがって、本試験法を一般試験法として規定する必要性はないものと考えられる。

5) ヒスタミン試験法

本試験法は、微生物の発酵で生産する抗生物質に不純物として混入する可能性のあるヒスタミンやヒスタミン様の血圧降下作用を有する塩基性物質の量を試験する方法であり、ネコを使用する生物検定法である。かつては日抗基医薬品各条の多くの品目にヒスタミン試験が規定されていたが、製造方法の改良や国家検定の結果などからこれらの品目について逐次ヒスタミン試験の対象から除外されてきた。1998年の日抗基改正において、ヒスタミン試験を規格から削除するだけの十分な根拠が示されなかった原薬10品目については現在なおこの試験が規定

されている。この規定の是非については日局に移行する際の各条審議において各品目ごとに再検討し、規定の必要な品目については日抗基と同様に規定することとされている。したがって、ヒスタミン試験が医薬品各条で規定されれば日局一般試験法への本試験法の収載は必要になると考えられる。

6) 力価試験法

抗生物質の力価試験法として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種の試験法が日抗基一般試験法に規定されている。

この6種の試験法のうち、円筒平板法、標準曲線法、比濁法の3試験法は微生物学的力価測定法であり、光学的標準曲線法及び光学的方法は理化学的試験法であり、ヨウ素滴定法は化学的試験法である。

理化学的試験法である光学的標準曲線法は検体を化学反応で呈色させ、特定波長におけるその吸光度を測定し、標準品を同様に処理して得た検量線を用いて検体の量を求める方法であり、光学的方法は検体の特定波長における吸光度を測定し、標準品のそれと比較して量を求める方法である。したがって、これらの理化学的試験法は抗生物質に特有の力価測定法ではなく、吸光度測定法による一般的な定量法の一つと考えられる。また、ヨウ素滴定法はペニシリン系やセフェム系の抗生物質の定量に利用される化学的試験法であり、これらの抗生物質がアルカリ分解されるとヨウ素を吸着することを利用した方法である。すなわち、アルカリ処理した抗生物質に一定量のヨウ素を作用させた後、残存ヨウ素量をチオ硫酸ナトリウム液で滴定し、最初に添加したヨウ素量との差から吸着ヨウ素量を算出し、標準品から同様にして求めた吸着ヨウ素量との比較によって抗生物質の量を定量する方法である。この方法は原理的には、他の多くの医薬品に適用されている滴定による定量分析法と同じである。

このように、これらの理化学的方法や化学的方法は抗生物質に特有の力価試験法とは言い難く、一般試験法としての抗生物質の力価試験法にこれらの方法を規定する必要性はないと思われる。

一方、プレオマイシン等のように有効成分本体が多成分からなるものについては多成分系の力価測定が可能である生物

学的な方法が優れた試験法になると考えられ、抗菌活性を利用した円筒平板法等の微生物学的力価測定法が汎用されている。これらの微生物学的方法は抗生物質に特有の力価測定法であり、しかも日抗基医薬品各条が日局に移行されてもこの方法を適用しなければならない品目が多数存在する可能性がある。そのため、微生物学的方法に基づく力価試験法は日局においても一般試験法として規定する必要があると考えられる。

一般試験法としての「抗生物質の微生物学的力価試験法（仮称）」には円筒平板法に加えて近年多用されるようになった穿孔平板法や国際調和の観点からの比濁法などを並列規定することが望ましいと考えられる。また、標準曲線法も医薬品各条での適用の可能性があれば規定する必要がある。

3. 日局一般試験法の一部を異にする日抗基一般試験法

日局及び日抗基の両一般試験法に規定されているが、その規定内容に若干の差違がある試験法には乾燥減量試験法、水分測定法、注射剤の不溶性異物検査法、発熱性物質試験法、pH測定法、プラスチック製医薬品容器試験法及び無菌試験法の7試験法がある。これらの試験法のそれぞれについて、両一般試験法間での相違点を明らかにし、日局でどのように対応すべきかについて検討した。

1) 注射剤の不溶性異物検査法、発熱性物質試験法、プラスチック製医薬品容器試験法、無菌試験法

日抗基における表記4試験法の特徴は次の通りである。

注射剤の不溶性異物検査法：抗生物質の用時溶解して用いる注射剤にはプラスチック容器を使用した製剤が開発され、これに対応するために日抗基の第2法（用時溶解して用いる注射剤）では注射用プラスチック容器を用いた注射剤の試験操作法が規定されている。

発熱性物質試験法：日抗基での試験法の内容は原則的には日局の方法と同じであるが、試料用量などの試験の細部の条件に若干の相違が見られる。

プラスチック製医薬品容器試験法：原則的には日局一般試験法を準用しているが、抗生物質製剤に用いられている容器の実態に即して「ポリエチレン・ポリプ

ロピレン製容器」の試験法を規定し、日局「プラスチック製水性注射剤容器」の項をそれに読み替えている。

無菌試験法：この試験法は医薬品中の生菌の有無を試験する方法であるが、医薬品の本質自体が抗菌活性を有するという抗生物質医薬品の特殊性を考慮して日抗基での試験法は操作法の細部において日局試験法と異なる規定がなされている。

以上、4試験法について日抗基と日局の間での相違を簡単に述べたが、これらの試験法は製剤に適用する試験法である。日抗基医薬品各条の日局への移行にあたっては製剤品目は日本薬局方外医薬品規格・第4部に移行させ、原薬品目のみを日局に移行させることに決定されている。したがって、上記試験法の日局との不整合は日抗基医薬品各条の日局への移行に際して当面問題になることはない。

2) 乾燥減量試験法

日抗基の本試験法には第1法と第2法の2種の操作法が規定されている。第1法は日局の乾燥減量試験法に相当するものであるが、第2法は吸湿性の強い抗生物質医薬品に対する操作法を規定したものであって日抗基独自のものである。第2法では操作環境の相対湿度や乾燥条件を規定しているが、日局医薬品各条での規格値設定においてその操作条件を規定することは差し支えないので、この第2法を適用する医薬品においては医薬品各条で対応することができる。したがって、日局一般試験法で第2法を規定する必要はないと考えられる。

3) 水分測定法

日抗基では、容量滴定法の逆滴定に液体試料及び軟膏剤に対する操作法が規定されている。これは日抗基に収載されている製剤品目の多くにおいて「水分」が規定されており（このような規格設定の科学的妥当性についてはこの場での議論の対象外とする）、これに対応するための措置としてこのような規定がなされている。しかし、前述のごとく日局への日抗基からの移行品目は原薬のみであることから、日局「水分測定法」に日抗基の製剤に対する特例規定を反映させる必要性はないと考えられる。

4) pH測定法

日抗基での本試験法は日局一般試験法

の pH 測定法を準用しているが、これに加えて試料溶液の調製法を独自に規定している。日局における示性値あるいは性状の項の pH の規定の仕方は試料溶液の調製を含めて規格値と共に記載することとされている。日抗基医薬品各条を日局に移行させる際の規定方法を日局の方法に整合させることによって日局の pH 測定法を問題なく適用させることができる。したがって、日局一般試験法に日抗基での試料溶液の調製法を新たに規定する必要はない。

D. 考 察

薬事法第 42 条に基づく日抗基はその使命をすでに果たしたとの行政当局の判断、また医薬品の品質基準の一元化という一つの大きな流れから、日抗基を廃止して抗生物質医薬品の品質基準を日局で規定しようとするのは妥当なことと考えられる。しかし、抗生物質医薬品の品質基準を日局に規定する実際の作業では、日局と日抗基がそれぞれ目的、役割の異なった品質基準書であり、規格体系そのものが異なるために様々な問題点の生じることが予想された。初年度の本研究においては、日抗基医薬品各条を日局に移行させる際に生じる問題点を明らかにし、それに対する具体的な対応策を提示した。この研究成果に基づいて中央薬事審議会日本薬局方部会の委員会で日抗基医薬品各条の日局への実際の取り込み作業が開始されている。本年度は日局に取り込まれた抗生物質医薬品（原薬）の規格試験法の根拠となる一般試験法について、日抗基と日局の両一般試験法の間の不整合部分について明らかにし、日局に移行した抗生物質医薬品の規格試験に支障が生じないように措置することを目的に研究を行った。

日抗基一般試験法には 36 試験法が規定されているが、1,2 の試験法を除いてほとんどの試験法で特段の措置を講ずる必要性はないものと考えられた。一般試験法で最大の問題は抗生物質医薬品に特有の試験法である力価試験法とヒスタミン試験法を日局一般試験法としてどのように規定していくかということであった。

現行の日抗基での力価試験法には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光学的方法及び⑥

ヨウ素滴定法の 6 種の試験法が規定されている。これらの方法のうち、光学的標準曲線法、光学的方法及びヨウ素滴定法の 3 試験法は抗生物質に特有の試験法とは言えず、吸光度測定法や一般的な滴定法による定量分析法の適用によって実施できる試験法であった。そのため、日局一般試験法での抗生物質の力価試験法では円筒平板法等の微生物学的方法を中心とした試験法を規定するのが適当であると考えられた。

ヒスタミン試験法は USP23 に収載されている〈101〉 Depressor Substances Test に相当するものであり、ネコを用いる生物検定法である。この試験法は USP の試験法名からも明らかなように、降圧物質の存在を試験するものであり、日本語名称からイメージされるようなヒスタミンそのものに対する試験法ではない。この試験法の目的は、微生物培養産物中にヒスタミン及びそれと類似の降圧作用を有する塩基性物質が混在してくる可能性があることから、この混在量を規制することにある。しかしながら、本試験法は精度や再現性が使用ネコの個体差に大きく依存すると言われており、試験に適したネコの入手が非常に困難であるという現実的問題もある。また、動物愛護の観点からも本試験法の妥当性については議論の余地がある。一方、医薬品の精製技術の向上に伴って、本試験法が適用されている医薬品の最近 10 年間の我国の実績においては本試験法に不適となった事例はない。米国でも同様の背景と推察されるが、USP 23:Supplement 10 で一般試験法の〈101〉 Depressor Substances Test が削除され、医薬品各条「Bleomycin for Injection」の "Depressor Substances" の項が削除された。日局においても、本試験法の科学的妥当性やそれを取り巻く諸般の事情に加え、本試験法が適用されている医薬品の過去の実績や精製法を含めた製法の改良によってヒスタミン及びヒスタミン様物質の混入の可能性がないと判断されれば、規格項目としてのヒスタミン試験は当該品目から削除しても差し支えないかもしれない。したがって、本試験法の日局一般試験法としての必要性は、まず個々の医薬品各条でヒスタミン試験が規格項目として必要か否かを十分検討した後

E. 結 論

日抗基医薬品各条の日局への取り込みに伴う一般試験法の取り扱いについて、日局と日抗基の双方の一般試験法を比較検討した結果、アセチル基定量法、グラジュエントクロマトグラフ法、結晶性試験法、バイオオートグラフ法、ヒスタミン試験法及び力価試験法の6試験法は日抗基に独自の試験法であり、日局一般試験法にこれらの規定のないことが判明した。一方、日抗基における乾燥減量試験法、水分測定法、注射剤の不溶性異物検査法、発熱性物質試験法、pH測定法、プラスチック製医薬品容器試験法及び無菌試験法の7試験法は日局一般試験法にも規定されているが、抗生物質製剤に固

有の試験条件に対応する規定がそれぞれの試験法に追加されていた。

これらの試験法の内容を詳細に検討したところ、日局に規定された抗生物質医薬品各条の規格試験に支障をきたさないようにするには少なくとも抗生物質の力価試験法を日局に新たに規定する必要があることが明らかになった。また、日局一般試験法としての抗生物質力価試験法では微生物学的力価試験法を中心とした試験法にすることが適当であると考えられた。

F. 研究発表

論文発表
特になし

Table 1 日抗基の一般試験法

	試験法名	日局との関係（相違点等）
1	アセチル基定量法	日抗基独自
2	液体クロマトグラフ法	日局準用
3	炎色反応試験法	日局準用
4	エンドトキシン試験法	日局準用
5	核磁気共鳴スペクトル測定法(¹ H)	日局準用
6	ガスクロマトグラフ法	日局準用
7	乾燥減量試験法	第1法：日局準用 第2法：旧日抗基，含湿度試験法，第1法
8	眼軟膏剤の金属製異物試験法	日局準用
9	含量均一性試験法	日局準用
10	吸光度測定法	日局準用
11	強熱残分試験法	日局準用
12	グラジュエントクロマトグラフ法	日抗基独自
13	結晶性試験法	日抗基独自
14	鉍油試験法	日局準用
15	酸素フラスコ燃焼法	日局準用
16	重金属試験法	日局準用
17	重量偏差試験法	日局準用
18	水分測定法	日局原則準用：容量滴定法に液体，軟膏剤への対応を追記。
19	製剤の粒度の試験法	日局準用
20	赤外吸収スペクトル測定法	日局準用
21	旋光度測定法	日局準用
22	注射剤の不溶性異物検査法	日局原則準用：第2法にプラスチック容器を用いた注射剤への対応を追加。
23	注射剤の不溶性微粒子試験法	日局準用
24	注射剤用ガラス容器試験法	日局準用
25	バイオオートグラフ法	日抗基独自
26	薄層クロマトグラフ法	日局準用
27	発熱性物質試験法	試験法の内容は原則的に日局と同様。試料容量，操作法の細部に相違点有り。
28	pH測定法	日局原則準用：試料溶液の調製法を規定。
29	比重及び密度測定法	日局準用
30	ヒスタミン試験法	日抗基独自
31	プラスチック性医薬品容器試験法	日局原則準用：プラスチック性水性注射剤容器（1，2，3）の読み替え規定を設定。
32	崩壊試験法	日局準用
33	無菌試験法	一部日局準用。
34	融点測定法	日局準用
35	溶出試験法	日局準用
36	力価試験法	日抗基独自 ：円筒平板法，標準曲線法，比濁法，光学的標準曲線法，光学的方法，ヨウ素滴定法

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

医薬品の名称及び構造式の改正と国際調和に関する調査及び研究

分担研究者 宮田直樹 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長

研究要旨 本年度も昨年度に引き続き、日本薬局方収載医薬品の化学名ならびに構造式の国際調和に関する研究を行った。特に、今年度は、昨年5年ぶりに改正されたBAN-1999 (British Approved Names 1999)を参考資料として、英国の動向調査を中心に調査研究を行った。BAN-1999には、2859品目の医薬品が収載されているが、そこでは旧版の構造式がすべて書き換えられ、医薬品規格集として整合性のとれたものになっている。化学名も“A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds: Recommendations 1993”にしたがっていくつか変更されている。それ以上に大きな変更は、収載されている約350品目の医薬品名が国際調和の観点から変更されたことである。構造式を含む医薬品データがコンピュータ処理に適したデータベース化が各国で進んでいる。その次の流れとして、コンピュータを利用した医薬品情報の国際調和作業が急速に展開されると予想される。

A. 研究目的

我が国における医薬品の基準書である“日本薬局方”に収載されている医薬品の名称及び構造式について、現在の科学技術の水準に見合い、国際的な整合性を持ったものにするための検討を積極的に進めることを目的とする。

B. 研究方法

日本薬局方収載医薬品の化学名に関しては、1993年にIUPACから提案された“A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds: Recommendations 1993”に基づき、収載医薬品の化学名について調査を行った。

また、構造式に関しては、1996年にWHOから提案された“The graphic repre-

sentation of chemical formulae in the publications of international nonproprietary names (INN) for the pharmaceutical substances”

および、新たに発行された米国薬局方 (USP 24-NF19)、および、英国医薬品集 (British Approved Names 1999) など諸外国の局方書ならびに世界的に定評のある薬学関係書籍に掲載されている構造式の表記法を調査し、日本薬局方と比較調査した。このうち、特に今年度は、昨年5年ぶりに改正された BAN-1999 (British Approved Names 1999)を参考資料として、英国の動向調査を中心に調査研究を行った。

C. 研究結果

BAN-1999には、2859品目の医薬品が、

収載されたが、そこでは旧版の構造式がすべて新しいもの書き換えられ、医薬品規格集として整合性のとれたものになっていることを確認した。化学名も“A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds: Recommendations 1993”に従っていくつか変更されている。また、それ以上に大きな変更点は、収載されている約350品目の医薬品名が、変更されたことである。まず、INN収載に伴い26品目の医薬品名が変更になった。それ以外に300を越す品目の医薬品名が変更された。それらのほとんどは、アルファベット表記ルールの変更によるものである。具体的には、「pf」が「f」に、「xy」が「xi」に、「th」が「t」に、「cy」が「ci」に、変更された。この結果、これらの医薬品名は国際的に汎用されているものと同一になり、国際調和がなされた。この変更は、医薬品の基本情報を管理するデータベースが整備されたことよって始めて可能となるものであり、国あるいは国を支援する組織がこれらの情報を整備し管理することの重要性が指摘される。

BANに加えてUSPでも、化学名では、Suffixで表示する置換基の位置番号を置く位置が変更(2-hexene → hex-2-ene)されており、我国の局方においても同様の改正が必要であることが再確認された。

また、構造式についても、従来の活字印刷し易い構造式からコンピュータ処理の容易な構造式(具体的には、炭素鎖をCH₂CH₂CH₂で表示するのではなく、折れ線で表示する方法)に変更されてきており、その結果、BANでは、BAN購読者に対して構造式を含むすべての最新情報をインターネットで検索できるシステムを導入するに至っている。

また、この一年間の我が国の対応とし

ては、平成11年末に第13改正日本薬局方の第2追補が発行された。そこに収載された医薬品の化学名や構造式は、基本的には13局収載ルールに従ったものである。しかし、新規収載品目などにおいては、化学名および構造式の表記法が国際調和ならびに最新の科学水準に相応した新しいものになるなど変更が加えられている。

D. 結論および考察

改めて、日本薬局方に収載されている医薬品の化学名ならびに構造式は、日本における医薬品の化学名の命名法ならびに構造式の表記法の基準である。IUPACやWHOの指針に沿った表記法を採用することにより、世界の趨勢に合致したものにすることが必要であることを、確認した

E. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし