

規格及び試験法の設定に関する実測データと各条文案に関する提案を用いて検討が重ねられた。

「日抗基」は、その設定の概念が、承認規格のうち、品質を確保するために重要かつ普遍的な項目についてのみ規定する最小基準であり、薬局方の各条で規定されている項目のうちの多くの項目は設定されていなかった。それら、「日抗基」に記載されていない品質規格及び試験法は、品目毎の承認規格として製造企業が取得した製造（輸入）承認書に規定されているものであるが、公表されていたものではなく、その改訂も製造企業が必要に応じて申請し一部変更を承認する形式で行われてきたため、承認時期や製法の相違により、品目毎に大きな相違があった。特に、天然の抗生物質であって、抗菌活性を有する複数の類似薬効成分の混合物から成る医薬品の場合には、「日抗基」に記載されていた項目においても特異的な条文であることが多く、それらの各条を基にして、薬局方の概念に基づく品質規格及び試験法を設定する作業は極めて困難であった。

新規の医薬品であって、品質規格などが全く定められていない場合には、現時点での科学水準・技術水準に適合する品質規格及び試験法を設定することが可能であるが、既定の品質規格及び試験法に基づいて、長期間に亙り製造され使用されてきている医薬品について、異なる概念に基づく新しい品質規格及び試験法を規定することにより、当該医薬品の製造・供給・使用に関して予期せぬ問題が起こることが懸念され、慎重な検討が行われた。

そのような検討項目及び検討内容は、今後の薬局方の質的向上に向けて薬局方外基準書を活用する上での重要な情報を含んでおり、本分担研究において詳細に解析することとした。

B-3：薬局方において、品質規格及び試験法は「日抗基」に準拠するとされて

いた品目の、薬局方への移行に伴う問題点の解析

第13改正薬局方までに収載されていた抗生物質医薬品は、薬局方の各条には名称（日本名、英名、日本名別名）、構造式、分子式及び分子量、化学名（CAS番号）、及び性状のみが記載されており、その品質規格及び試験法は「本品は日本抗生物質医薬品基準の〇〇〇〇の条に適合する」として、「日抗基」に準拠するとされていた。

「日抗基」は承認規格のうち、品質を確保するために重要かつ普遍的な項目についてのみ規定する最小基準であるので、薬局方の概念に適合する各条を作成するためには、「日抗基」に記載されていない多くの項目につき規格を設定する必要があった。そのためには、品目毎の製造（輸入）承認書にある承認規格を確認する作業が行われたが、原薬に関する「承認不要医薬品」という行政上の取扱いの問題と、国外からの製剤輸入という製造実態上の問題があり、対処することが困難であった。

それらの問題点と対応策は、今後、薬局方外基準書を活用する上で十分に考慮されるべき事項であり、本分担研究において詳細に解析することとした。

B-4：「日抗基」廃止に伴う、「日本薬局方外医薬品規格第四部（抗生物質医薬品）」の取り扱いに関する問題点の解析

抗生物質医薬品の製剤は、平成10年8月に厚生省より告示された第5改正までは、原薬と共に「日抗基」に収載されていた。平成12年度末に「日抗基」を廃止する方針が決定された時点で、「日抗基」収載の原薬は薬局方へ順次移行することとされたが、製剤を移行すべき受け皿となる公定書は存在していなかった。そこで、「日抗基」を廃止する予備段階として、平成12年7月に「日抗基」は総則、製剤総則、一般試験法、一般試験法別表及び172品目の

抗生物質医薬品原薬の各条総則及び各条を含む基準書に改正され、従来の「日抗基」に収載されていた 311 製剤は、新たに設けられた「局外規第 4 部」に収載された。この「日抗基」の改正は第 6 改正となるが、「局外規第 4 部」は、その通則及び一般試験法に関しては第 6 改正「日抗基」を準用することとされていたので、独立の規格書ではなかった。

第 14 改正薬局方及び 14 局追補 I への「日抗基」収載品目の移行作業は、抗生物質医薬品原薬のみが対象であったので、「局外規第 4 部」を活用する必要もなく、また、薬局方へ統合することを検討する必要もなかった。しかしながら、薬局方第 15 改正においては、保健医療上重要な医薬品の原薬に加えて、それら原薬から製される製剤も積極的に収載するとの方針が示されているので、「局外規第 4 部」に収載されている、抗生物質医薬品製剤の薬局方への移行に際しての、「局外規第 4 部」の活用の可能性及び問題点と、その対応策を調査研究した。

C. 研究結果

C-1: 「日抗基」収載の抗生物質医薬品

原薬の薬局方への移行の経緯

「日抗基」収載の抗生物質医薬品原薬のうち 108 品目は、その汎用性の判断に基づいて第 13 改正第二追補までの薬局方に順次収載されてきたが、その各条は化合物の特定（名称、構造式、分子式・分子量、化学名）と性状を規定するだけであり、その品質規格及び試験法は「日抗基」の各条に準拠するものであった。

平成 13 年 3 月に告示された第 14 改正薬局方では、「日抗基」収載の抗生物質医薬品原薬 172 品目のうち 123 品目が収載されているが、その規格の設定には以下に示す 3 通りの方法が採用されており、薬局方への「日抗基」の統合の過渡的な段階として、それぞれは薬事法上の取り扱いが異なっている。

(1) 医薬品各条の記述が薬局方の品質規

格及び試験法の規定を満たしており、各条の記述で品質規格及び試験法が完備しているもの：47 品目

(2) 医薬品各条の記述は薬局方の品質規格及び試験法の規定を満たしているが、幾つかの規格は「別に規定する」として品目毎の承認規格に準拠することとし、薬局方の各条では品質規格及び試験法が完備していないもの：18 品目

(3) 薬局方の各条には、名称（日本名、英名、日本名別名）、構造式、分子式及び分子量、化学名（CAS 番号）、及び性状に関する記載のみで止められており、その基原の項目の箇所に「本品は日本抗生物質医薬品基準の〇〇〇〇の条に適合する」として、品質規格及び試験法は「日抗基」に準拠しているもの：58 品目

これらのうち、(1) の 47 品目及び (2) の 18 品目の合計 65 品目は、薬事法第 41 条に基づく薬局方に規定される医薬品とされたので、第 14 改正薬局方の告示の時点で「日抗基」からは削除されたが、(3) の 58 品目については、その品質規格及び試験法が「日抗基」に準拠しているもので、依然として、薬事法第 42 条に基づく基準品目として存続した。

平成 14 年 12 月に告示された 14 局追補 I では、上記 (3) の 58 品目の各条が改正されたが、薬局方の品質規格及び試験法の規定を満たす記載が完備しており、この時点で、それら 58 品目は「日抗基」より削除された。更に、同追補では、「日抗基」に残されていた 24 品目の抗生物質医薬品原薬が薬局方に新規収載されたが、それらの各条に記載の品質規格及び試験法は薬局方の規定する項目を満たすように改正されており、それら 24 品目も「日抗基」より削除された。

以上のような経緯により、14 局追補 I の告示の時点で、従来の「日抗基」に収載されていた抗生物質医薬品原薬 172 品目のうちの 147

品目は、必要とされる品質規格及び試験法が完備した各条が改正され、薬局方への移行が完了した。

なお、薬局方へ移行しなかった「日抗基」収載の抗生物質医薬品原薬 25 品目のうち、動物用医薬品の製剤の製造に供される 7 品目は、「日本薬局方外医薬品規格第一部その 2」に収載されて、今後も「日抗基」に規定されていた品質規格及び試験法が継続されるが、それ以外の 18 品目は既に製造が中止（又は、既製造の原薬の有効期間をもって製剤の製造を中止）されているので継続しないこととされ、この措置をもって「日抗基」は廃止された。

上記のような経緯で、「日抗基」収載の抗生物質医薬品原薬は、第 14 改正薬局方及び 14 局追補 I に移行したが、この移行作業は薬事法第 42 条に基づく「日抗基」を薬局方に統合することにより、薬局方の質的向上を目的として実施されたものではなく、先に「日抗基」廃止の方針が決定され、その収載品目の移行先として薬局方が選定されたことに伴い実施された作業であるので、様々な困難があった。当初は、薬局方外の基準書を有効活用して、2 つの公定基準書の統合により、薬局方の質的向上に寄与するという考え方は希薄であった。しかしながら、移行作業の進行に伴い、基本概念が異なる 2 つの公定基準書の統合は可能であることが理解され、従来の薬事法第 42 条に基づく基準書の内容を薬局方に導入することは、近年の薬局方の役割に関する考え方の変化を具体化することに繋がり、ひいては、薬局方の質的向上に寄与すると考えられるようになった。

「日抗基」収載の抗生物質医薬品原薬の品目数が多かったため、薬局方への移行作業は第 14 改正薬局方の告示の時点までの第一段階と、14 局追補 I の告示の時点までの第二段階に分けて実施されたが、第一段階の作業完了の時点で、重点的に掘り下げて検討すべき重要な事項と、重要性が比較的低い事項の区別が明確にな

り、第二段階に取り組む際の審議方針は極めて合理的なものとなった。今後、薬事法第 42 条に規定される基準を薬局方の質的向上に利用又は薬局方に統合する場合には、「日抗基」収載品目の薬局方への移行作業を実例として、その審議方針を見直すための期間を設けて、段階的に進めて行くことが必要であると考えられた。

C-2：「日抗基」より薬局方へ移行した抗生物質医薬品原薬の品質規格及び試験法に関する問題点の解析

1) 「日抗基」は最小基準を規定する基準であったこと

薬事法第 42 条に規定される保健医療上重要な医薬品については、その製法の多様性を考慮して、基準設定の基本概念は「製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設ける」とされており、「日抗基」では品目毎の承認規格のうち、品質を確保するために重要かつ普遍的な項目についてのみ最小基準を規定されてきた。

抗生物質医薬品に関する製法の多様性とは、天然抗生物質の発酵生産における生産菌が多様であることや精製法が多様であることを意味しており、生産菌が異なる場合には、主成分に付随して産生される複数の副成分の含有比率が異なることが一般的であるし、精製法が異なる場合には、副成分のみならず類似の混雑物や、主成分とは無関係の夾雑物の含有比率が異なることとなる。天然の抗生物質医薬品には、反応性が高く物理化学的に不安定な物質が多かったため、一定の品質規格を定めて、その規格に合致するように製することにより、最も重視される生物活性が損なわれてしまうことが経験されたので、「日抗基」は最小基準を規定するものとして設定され、継続されてきた。

それ故、抗生物質医薬品は品目毎の最小基準が「日抗基」に収載され、品目毎の製法に応じた承認規格に適合する製品が製造・供給されてき

ており、それらの「日抗基」には記載されておらず承認書に規定されている承認規格を、一般には「日抗基外規格」と呼んでいた。すなわち、抗生物質医薬品に関しては、「日抗基」に記載の品質規格を満たすだけでは医薬品として製造・販売することはできず、「日抗基」に加えて「日抗基外規格」を満たす製品のみが流通するという状況であった。当然のことながら、その「日抗基外規格」は厳密なものであり、製造（輸入）承認を有する製薬企業は、高品質の抗生物質医薬品を製造・販売するために、「日抗基外規格」の一部変更を重ねてきており、最新の「日抗基外規格」は企業機密の扱いとされてきた。

一方、薬事法第 41 条に基づく薬局方は、その各条に規定される試験法により試験された品質規格が、規定を満たしているならば製造・販売が許されるという概念であり、「日抗基」が最小基準であるとするならば、薬局方は最大基準であると考えることができる。「日抗基」収載の抗生物質医薬品原薬を薬局方に移行するには、最小基準である「日抗基」と「日抗基外規格」に規定されている品質規格及び試験法を合わせて、最大基準である薬局方の品質規格及び試験法の規定に適合させる膨大な作業が必要であった。それ故、「日抗基」から薬局方への移行作業は第 14 改正薬局方の告示までの第一段階と、その後の 14 局追補 I の告示までの第二段階とに分けて実施された。

上述したように、「日抗基外規格」は企業機密の扱いがなされていたが、従前より供給されてきた抗生物質医薬品原薬の品質を確保し、かつ、薬局方の規定に適合する各条の作成のためには、当該企業が承認規格として遵守してきた品質規格の提示を求めなければならず、企業側の協力が得られるか懸念された。企業側より円滑な協力を得るため、「日抗基」廃止と抗生物質医薬品原薬の薬局方への移行につき周知徹底する説明会を開催したが、厚生労働省の担当

官及び総合第一小委員会の委員より、それらの措置及び作業の今日的な意義が解説され、企業側の協力につき真摯な要請がなされたことにより、企業側よりの「日抗基外規格」である規格の提示は順調に行われた。

2) 「日抗基」は、抗生物質医薬品の生物活性を主眼点とする品質規格を規定していたこと

抗生物質医薬品は、最初の基準が設けられた不定形のペニシリンから、「日抗基」に最後に収載されたセファゾリンナトリウム水和物に至るまで、その品質規格の設定は生物活性を主眼点としてきた。抗生物質医薬品の含量などが、単一成分の純粋な化合物であっても、質量で表示されず力価で表示されている理由である。それ故、最も重視された試験法は、抗悪性腫瘍性の抗生物質も含めて、特定の被験微生物を用いる微生物学的力価定量法であり、物理化学的な定量法は微生物学的定量法に準じる方法とされてきた。

微生物学的定量法は確立された方法であり、再現性は高く、信頼に足る試験法であるが、被験微生物の生育を指標として、常に標準品（常用標準抗生物質）との比較を行うことにより試料中の含量などを定量する方法であるので、判定結果としての数値は生物定量法独自の一定の誤差を含んでいる。それ故、「日抗基」においては、抗生物質医薬品原薬の含量規格を一律に 90%以上と設定してきた経緯がある。この含量規格設定の原則は、化学合成の工程を経て製造される抗生物質医薬品原薬にも適応されてきたので、当該物質の純度が 99%であっても、その品質規格では含量が 90%以上であることを適否の判断基準と定めてきたという矛盾が含まれていた。

「日抗基」収載の医薬品を薬局方に移行するに際しては、各条文案の作成において、当該品目の主要な製造企業における社内試験実績資

料の提出を受け、含量規格の設定基準を模索した。その結果、第一段階である第14改正薬局方の告示の時点までは、微生物学的力価定量法による品目については、従来の「日抗基」に準じて、含量規格を一律に90%以上としたが、その規格は薬局方に完全収載後に再検討することとした。第二段階である14局追補Iの告示までの検討品目では、微生物学的力価定量法による場合でも、製造企業における社内試験の実測値に基づく妥当な規格値を設定するように検討を重ねた。

一方、「日抗基」においては、一つの抗生物質医薬品原薬について、複数の力価定量法を設定することが一般的であり、微生物学的力価定量法を第一義の定量法とし、物理化学的な定量法は、微生物学的定量法との摺り合わせを確認した上での第二義的な定量法として設定されていた。更に、微生物学的力価定量法においては、被験微生物の生育抑制活性（抗菌力）を、寒天平板上で阻止円の直径として測定する方法と、液体中での生育に伴う濁度増加の阻害として測定する方法があり、当該抗生物質と被験菌との至適な組み合わせを目標として、何れかの方法を採用できるように、複数の方法が設定されている品目も多かった。

薬局方においては、品質規格の一つの項目について、単一の試験を設定することが原則であるので、「日抗基」収載の医薬品を薬局方に移行するに際しては、従来の複数の試験法の中から、どの試験法を薬局方の試験法として採用するかが問題であった。

「日抗基」収載の医薬品のうち、化学合成の工程を経て製造される品目の大多数と、天然物のうちのいくつかの品目では、その日常の品質管理において、高速液体クロマトグラフ法を主とする物理化学的な定量法が採用されており、薬局方への移行に伴う単一の試験法の選定において物理化学的定量法が採用された。これに伴い、含量規格の設定においては、従来の「日

抗基」の一律な考え方を廃止して、実測値に基づく妥当な規格値が設定されるよう検討が重ねられた。

3) 抗生物質医薬品には、天然の類似成分の混合物である品目と、化学合成の工程を経て製造される純粋な単一成分である品目が混在していること

抗生物質医薬品に対する従来の一般的な考え方は、微生物から発酵法によって得られる天然物であり、複数の類似薬効成分の混合物であることが多いというものであった。確かに、マクロライド系抗生物質やペプチド系抗生物質には、初期の分離精製法では類似成分を効率的に分離することができず、薬効を示す類似成分の混合物としての品質規格が設定され、医薬品として供給されてきた品目が多い。一方、半合成抗生物質と総称される、天然抗生物質の誘導体は、製造工程において抽出・単離が繰返される上に、結晶化や沈殿操作により純化されるので、薬効を示す類似成分の混在は少なく、むしろ、製造工程や保存条件下に生じる異性化物や分解物が混在する場合が多い。そのように、製法が異なることにより組成が全くことなる各種の抗生物質医薬品に対して、生物活性を重視した品質規格及び試験法を一律に課すことは合理的ではないと考えられる。

「日抗基」収載品目の薬局方移行に際して、このような品目毎の製法・組成などについての解析がなされ、品質規格及び試験法の設定は一律には行わず、品目に応じた設定を行う方針が決定されたことは、薬事法第42条に規定される基準品目を薬事法第41条に規定される薬局方に包含する上で、極めて意義のあることであった。考え方によっては、従来の「日抗基」は、単一の成分から成る純度の高い医薬品をして、混合物から成る天然の医薬品を管理する品質規格の水準にまで下げて管理していたこととなり、上記の移行作業は、多数の医薬品を一律

の考え方で管理することの不合理さを明確に示した実例であると考えられる。

総合第一小委員会で合意された、品目に応じた品質規格の設定の原則は、類似薬効成分の混合物から成る抗生物質医薬品原薬については、それら複数成分の生物活性の和が重視されるべきであり、必然的に微生物学的力価定量法を採用した上での品質規格の設定を行い、単一成分から成る半合成品目については物理化学的定量法を採用した上での品質規格の設定を行うというものであった。この原則は、今後、薬局方外基準書の有効活用を考える上で、極めて示唆に富むものであると考えられる。

4) 天然物から成る抗生物質医薬品に規定されていた生物学試験の問題点

抗生物質医薬品は、従前より、微生物の培養により製造される天然物であるという概念があり、製造技術及び品質管理体制が未熟であった時代には「保健衛生上特別の注意を要する医薬品」と見做されて、薬事法第42条に規定する基準品目とされた。天然の抗生物質を出発材料として、半合成工程を経て製造される誘導体も抗生物質として「日抗基」に収載され、天然抗生物質と同じ概念下に取扱われてきた。

天然抗生物質には、培養時にヒトの健康を害する恐れのある副生物が生産され、精製工程において、そのような副生物が完全には除去されないまま、最終製品に夾雑することが懸念されるとされてきたので、幾つかの特殊な生物学試験が課されてきた。ヒトに使用された最初の抗生物質は無定形のペニシリンであったが、現在のベンジルペニシリンとは全く異なり、その組成はペニシリン F、G、K、X などの混合物であって、培養における生産力価は培養液 1 mL 当たり 10~30 単位と低く、精製して得られる原薬の含有力価も 1 mg 当たり 96~160 単位と低かった。この含有力価を重量換算すると、その純度は 3.6% であり、96% 以上の不純物を

含んでいたこととなる。当然ながら、不純物によるヒトの健康への影響が懸念され、以下の2種の、動物を用いる安全性試験が設定された。

- (1) マウスを用いる毒性物質試験法
- (2) ウサギを用いる発熱性物質試験法

その後、同じく天然物であるストレプトマイシンが使用されるようになり、その本質が水溶性で塩基性物質であり、当時の未熟な精製法では、類似の化学的性質を有する血圧降下作用を示すヒスタミンとの分離が不可能であるという理由から、新たに

(3) ネコを用いるヒスタミン試験法が追加された。このストレプトマイシンの場合も、初期の製品の純度は 38% 程度であり、60% 以上の不純物を含んでいたこととなる。

このような、初期のペニシリン及びストレプトマイシンに対して設定された、動物を用いる3種の試験は、その後の注射用抗生物質の原薬に一律に課されるようになり、その後の製造法の改良によって、ベンジルペニシリン及び硫酸ストレプトマイシンの純度が 90% 以上に達しても、そのような動物を用いる安全性試験が課され続けてきた。

医薬品製造に関して GMP が施行され、製造法の監視に基づく品質管理が定着したことと動物愛護の精神が定着したことに伴い、これらの動物を用いる試験法の見直しがなされてきて、昭和 60 年の厚生科学研究「抗生物質の毒性物質試験法に関する研究」の提言を受けて、平成 2 年の「日抗基」の第 4 改正において毒性物質試験は全ての品目から削除された。次いで、平成 10 年の「日抗基」の第 5 改正において、試験の迅速化と再現性の観点及び国際調和の観点から、ウサギを用いる発熱性物質試験の見直しがなされ、52 品目の原薬の発熱性物質試験法が試験管内で行うエンドトキシン試験法に改訂された。

動物を用いる試験法の中で、最も難しい検討課題は「ヒスタミン試験法」であり、これはア

メリカFDAが規定していた「降圧物質試験法」を継承したものであるが、試験における対照がヒスタミンであることから、国内では「ヒスタミン試験法」と呼ばれる。ヒスタミン及び類似の降圧物質の混在を規定する規格は、上述したように純度の低いストレプトマイシンの初期の製品に課されたものであるが、その後の製法の改善に伴う製品の高純度化にも拘らず、注射投与される全ての抗生物質（ペニシリン系は除く）の原薬と製剤の双方に課されてきていた。

その試験法が、愛玩動物であるネコを麻酔し、頸部動脈と下腿部動脈を露出させ、試料を投与して血圧低下を測定し、最終的には屠殺するというものであり、動物愛護の観点から、世界各国において廃止された試験法である。国内においては、一律に課されていたものを、昭和57年の「日抗基」第3回改正において、半合成の工程を経て製造されるセフェム系抗生物質は除外されたが、その時点で、52品目の原薬とそれらの原薬から製される製剤には「ヒスタミン：陰性」の規格が課されていた。

昭和60年に（財）日本抗生物質学術協議会に設けられた“「日抗基」ヒスタミン試験法研究班”よりの提言を受けて、同試験を課すべき抗生物質品目の範囲に関する見直しが行われ、平成2年の「日抗基」第4回改正においては、中央薬事審議会での検討の結果、（1）製造工程、（2）自家試験成績、（3）国家検定結果、（4）諸外国における同試験の対象品目、（5）注射剤の有無、（6）当該品目が呈する疑陽性の、6つの観点に基づいて28品目を「ヒスタミン試験」の対象から除外した。

更に、平成10年の「日抗基」第5改正においては、既に注射剤の製造には供されなくなった原薬5品目が同試験の対象外とされたのに加えて、「ヒスタミン試験：陰性」である原薬から製される限りは製剤化の工程でヒスタミンの混入は考えがたいとの理由により、注射用製剤23品目が同試験の対象外とされた。

このように、対象品目の範囲の見直しにより、ヒスタミン試験の実施を減らすことができたが、水溶性で弱塩基性の天然抗生物質については、対象外と見做すことができず、同試験は存続してきた。

一方、諸外国においては、同試験が愛玩動物を用いて虐待行為と見做される内容であることから、同試験自体が廃止されており、アメリカ薬局方では第25改正追補10において、（1）動物愛護、（2）試験の実績、（3）発酵時のヒスタミン生成の可能性の、3つの観点に基づいて、従来の対象品目を一括して対象外とし、一般試験法から「降圧物質試験法」を削除した。

「日抗基」掲載の抗生物質医薬品原薬の薬局方への移行に際して、第13改正薬局方までの一般試験法には「ヒスタミン試験法」が規定されておらず、第14改正において、世界的に「愛玩動物に対する虐待行為」として廃止されている同試験法を、新たに収載すべきであるか否かにつき慎重な検討が重ねられた。

総合第一小委員会では、第6改正「日抗基」においてヒスタミン試験が課されていた19品目の抗生物質医薬品原薬のうち、既に製造が中止されている3品目、注射剤の製造に供されなくなった2品目、製造工程に基づきヒスタミンの混入が否定できる2品目、ヒト用医薬品から動物用医薬品へ転用された1品目の合計8品目を除く、11品目について主要な製造企業より資料提出を得て品目毎の慎重な検討を行った。

該当品目は、塩酸スペクチノマイシン、塩酸ダウノマイシン、塩酸プレオマイシン、塩酸リンコマイシン、テイコプラニン、マイトマイシンC、硫酸エンビオマイシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、リン酸クリンダマイシンであったが、それらのうち、テイコプラニンに関しては承認時期が新しく再審査期間中であるので、その品質規格を第一総合小委員会で見直すことは不

可能であるとの判断から、検討対象から除外した。

国際協調の観点から、アメリカ FDA における同試験の廃止の主旨を尊重し、(1) 当該品目に関する過去 10 年間の同試験の成績及び (2) 発酵生産時のヒスタミン生成の可能性の有無の、2つの観点による検討を行った。その結果、同試験の対象とされている 10 品目については、過去 10 年間に不合格とされた原薬ロットは無く、発酵生産に用いる放線菌にはアミノ酸であるヒスチジンからヒスタミンを生成する反応を触媒するヒスチジン脱炭酸酵素が存在しないとの結論が得られ、何れも同試験の対象外であるとした。

そのような経緯を経て、従来の「日抗基」の一般試験法に記載されていた「ヒスタミン試験法」は、第 14 改正薬局方には記載されないこととなったが、今後、薬事法第 42 条に規定される基準品目を薬局方に移行する作業が行われるならば、「日抗基」品目の薬局方移行に際して経験された、「ヒスタミン試験」対象品目に係る慎重な検討経過は極めて大きな示唆を与えるものであると考えられる。

5) 薬局方収載医薬品としての、抗生物質 医薬品原薬の「基原」の設定について

「日抗基」においては、抗生物質医薬品原薬の各条総則第 1 項に「基原」が規定されていたが、その記述の概念は薬局方の概念と著しく相違していたので、第 14 改正薬局方及び 14 局追補 I の告示の時点までには、抗生物質医薬品の特徴を適格に示すような「基原」の設定は不可能であった。

平成 14 年 4 月に、総合第一小委員会を引き継いだ形で発足した「抗生物質委員会」では、薬局方の概念に適合し、かつ、抗生物質医薬品の特徴を示す「基原」の設定を検討しており、第 15 改正薬局方には、その検討結果が反映されることと思われる。

「日抗基」の各条総則に記載されていた「基原」の条文のうちで、薬局方の概念に適合しない最たるものは、「○○○マイシンは、×××(生産菌名)の培養によって得られるもの又はその他の方法で得られるこれと同一の物質である」の下線部分であり、そこで云う「その他の方法」の範囲及び「同一」の証明法の不明確さであった。

「日抗基」の歴史的な背景は、昭和 21 年 1 月に制定された無定形ペニシリンに係る基準が、米国 FDA の基準の直訳に近いものであって、その折の「その他の方法」とは、ペニシリンを生産する菌属・菌種であれば、規定されている菌属・菌種以外であっても、発酵生産に用いることを許容しているものであり、合成法など、発酵法以外の方法を許容しているものではなかった。また、「同一」とは、各条に規定される性状に合致し、確認試験の全ての項目で同一性が確認され、さらに、設定された規格に適合することを意味しているが、明確な定義はなされていなかった。

薬局方においては、原薬が化学合成で製造された場合以外は「基原」を記載することとされているので、「日抗基」からの移行品目についても「基原」を設定する作業が行われたが、以下のような一定のルールを策定するまでには、かなりの試行錯誤が必要であった。

- (1) 天然抗生物質の場合は、発酵生産に実用する生産菌名(属又は種のレベルで記載し、2種存在する場合は併記する)、その作用、化学的な系統及び塩型を記載する：[例；カナマイシン]「本品は、*Streptomyces kanamyceticus* の培養によって得られる抗細菌活性を有するアミノグリコシド系化合物の硫酸塩である」
- (2) 天然抗生物質であり、複数の有効成分を含む場合には「△△△系化合物の混合物の□□塩」とする。
- (3) 従来の「日抗基」において、「他の系に

分類されない医薬品」とされていた品目（クロラムフェニコールなど）及び当該医薬品の固有の名称を用いなければ系を設定しにくい品目（プレオマイシン）については、無理に「△△△系」と定義する記載は行わない。

(4) 天然の抗生物質を、本質的な活性を失わないように化学誘導を行って得た誘導体である場合は、その出発材料である抗生物質名を記載する：[例1；出発材料が薬局方収載のカナマイシンであるアミカシンの場合]「本品は、カナマイシンの誘導体の硫酸塩である」、[例2；出発材料が薬局方収載医薬品ではないイセパマイシンの場合]「本品は、*Micromonospora purpurea* の培養によって得られる抗細菌活性を有するアミノグリコシド系化合物ゲンタマイシンBの誘導体の硫酸塩である」

(5) 化学誘導を行って得た誘導体であって、その出発材料である抗生物質の本質的な活性を失うような化学合成経路を経て製造されるもの（半合成ペニシリン系など）は、「基原」を記載しない。

以上のような5つの形式をルールとして、第14改正薬局方及び14局追補Iに収載された147品目の抗生物質医薬品原薬について「基原」を設定したところ、全品目を縦覧して齟齬は認められず、従来の「日抗基」の概念を活用した「基原」の設定がなされたことが認められた。

今後、「生物製剤基準」などから、「基原」を記載する必要がある医薬品を薬局方に移行する場合には、従来の「日抗基」収載品目の薬局方移行に際してなされた、慎重な検討と度重なる試行錯誤の経緯は、極めて貴重な情報として参考にすべきであると考えられる。

6) 抗生物質医薬品の力価表示は臨床における使用と密接に関連していること

抗生物質医薬品の品質規格及び試験法は、原薬と製剤の何れに関しても、物質自体の質量ではなく力価として表示されている。抗生物質医薬品における「力価」とは、当該医薬品が発現する生物活性であり、初期のペニシリンなどでは「単位」で表示されていた。製造技術が向上して高純度の医薬品が得られるようになり、「1単位」に対応する質量（ μg のレベル）で表示されるようになったが、あくまでも生物活性に基づいているので、伝統的に「 μg （力価）」という表示が行われてきている。

力価表示の利点は、類似薬効の複数成分から成る抗生物質医薬品の場合に顕著であり、質量当たりの生物活性が僅かずつ異なる各成分の、生物活性の和として表示されることである。微生物を用いる発酵生産により製造する場合には、複数成分の含有比率が製造ロット毎に異なることは避けられず、得られた混合物である医薬品を質量で表示するならば、その生物活性は成分比率と個々の成分の生物活性を積算して推定しなければならない。

また、テトラサイクリン系やアントラサイクリン系を除いて、抗生物質医薬品では本質が塩型であっても遊離酸（ナトリウム塩などの場合）もしくは遊離塩基（硫酸塩などの場合）として力価を設定している。これは、水溶液状態又は生体内における抗生物質の活性発現は、原薬又は製剤の状態における塩型に拠らないことを基本概念とするためである。同様な概念は、エステル誘導体にも適用されており、生体内ではエステルが加水分解されて生じた活性本体が作用することを考慮している。このように、塩型やエステル体であることを除外して力価が設定されているので、含量規格を数字から見ると極めて低い規格値（例えば、パルミチン酸クロラムフェニコールでは、含量規格は $555\ \mu\text{g}/\text{mg}$ ）となっており、極めて低含量の医薬品であると誤解される恐れがある。

「日抗基」収載の抗生物質医薬品原薬を薬局

方へ移行するに際して、力価表示を質量表示に変更することが検討されたが、臨床における抗生物質医薬品の使用実態が力価表示に基づいたものであることから、品質規格として質量による表示を行うならば、臨床における抗生物質医薬品の使用に対して少なからぬ影響を与えることになるとの判断から、そのような改訂は見送られた。

しかしながら、エステル体については、その活性本体の生物活性を測定するには加水分解を行うものであり、エステル体自体は質量で表示することが望ましいかも知れないとの判断から、そのような改訂を試みた。具体策として、エステル体を質量で表示し、その含有する活性本体を力価表示で併記する方法も提案されたが、活性本体の力価表示の定義を含めた条文としない限りは、一つの条文に概念の異なる二つの表示が混在することとなり、混乱を招くとの判断がなされた。

薬局方の基本的な概念では、医薬品の含量は下限と上限を%で規定することとなっており、直接%に換算することができない力価の表示は、従来の薬局方の概念に適してはいなかった。しかしながら、第14改正薬局方に、多数の抗生物質医薬品原薬が全文収載され、その量が力価で表示されていることは、薬局方に薬事法第42条に規定される基準書の内容を持ち込んだことになり、今後の薬局方外基準書の活用の上で、大きな示唆を与える改正であったと思われる。

ただし、14局追補Iまでに全文収載された抗生物質医薬品原薬のうち、その力価の定義において、力価1000 μ gが質量1mgに対応している化合物については、質量に基づいて、含量を%で表示することも検討すべきであり、その改訂に伴う臨床使用上の影響の有無を予め検討しておくことが必要であると思われる。

C-3：薬局方において、品質規格及び試

験法は「日抗基」に準拠するとされていた品目の、薬局方への移行に伴う問題点の解析

「日抗基」収載の抗生物質医薬品原薬については、平成10年8月の第5回改正に際して、64品目が「専ら他の医薬品の製造の用に供されるもの」として、「製造又は輸入の承認を要しない医薬品（薬事法第14条第1項の規定に基づく）」（以下、承認不要医薬品）に追加指定された。第12改正薬局方に収載されていた抗生物質医薬品原薬については、平成6年3月の厚生省告示104号において承認不要医薬品の指定がなされており、平成10年の追加指定の時点で、再審査期間中の新医薬品と特別な理由がある品目を除いて、全ての抗生物質医薬品原薬は承認不要医薬品に指定されていた。

「日抗基」収載抗生物質医薬品原薬の薬局方への移行に際して、作業を困難にさせたな最も重要な背景は承認不要医薬品の取扱いであった。特に国外開発製品であって、国内には製剤輸入されている品目の場合には、原薬の品質規格及び試験法に関する事項は全て国外の原薬製造企業に問い合わせる必要があると、一つの規格値を検討するにも長い時間が掛っていた。

国内の製造企業が当該原薬の製造（輸入）承認を保持していれば、その承認規格を基にして、薬局方の規定に従った品質規格及び試験法の設定のために、当該企業における社内試験成績の提出を求めることが容易であったが、国内開発のものは71品目しかなく、残りの101品目は国外開発のものであった。国外開発品目のうち、81品目は米国薬局方（以下、USP）26版に収載されているものであり、その品質規格及び試験法を設定する上でUSPを参考にすることができたが、その逆に、日本の薬局方における設定基準を満たすように改訂するよう試みた場合には、国外で製造される製剤に用いられている原薬がUSPに準拠していることが多いので、国内でUSPと異なる品質規格及び試験

法を設定することに対する異議も寄せられた。

平成3年に始まった医薬品の承認基準に関する国際調和（ICH）作業の品質分野及び各国薬局方間の国際調和（PDG）作業により、かなり多くの事項につき各国の薬局方で調和がなされたが、未だ、原則的な調和に止まっており、品目毎の各条を比較するならば、その規格値の設定根拠や規格値・試験法が異なることが多く、国外の品質規格及び試験法を、国内の薬局方に直接利用することができない場合が多かった。

今後、薬局方外基準書に記載されている医薬品を薬局方へ移行する場合には、当該品目の承認の有無、外国薬局方での規定などを総合的に判断して、日本の薬局方の概念に適合する品質規格及び試験法の設定を検討する必要があることと思われる。

C-4：「日抗基」廃止に伴う、「日本薬局方外医薬品規格第四部（抗生物質医薬品）」の取り扱いに関する問題点の解析

平成12年7月に制定された「局外規第4部」は、「日抗基」を廃止する予備段階として、第5改正までの「日抗基」に記載されていた310製剤及び新規収載の原薬1品目と製剤4品目を纏めた規格書であった。しかしながら、規格書として必要な通則、製剤総則及び一般試験法に関しては、第6改正「日抗基」を準用することとされていた。すなわち、「局外規第4部」は独立の規格書ではなく、第6改正「日抗基」を準用する形式の製剤に関する規格書として通知されたのであるが、さらに、「日抗基」が廃止を前提として新規品目の収載を中止したことに伴う経過措置として、新しく承認された抗生物質原薬の品質規格も、この「局外規第4部」収載された。

「局外規第4部」に収載の抗生物質医薬品製剤の各条は、その製造に用いられる原薬が「日抗基」に規定されている限りは問題が生じなかつたが、当該原薬が第14改正薬局方に移行した品目の場合には、単に「日抗基」を「薬局方」に読替えるだけでは対応出来ない問題があった。

最も本質的な問題点は、上記C-2の2)に述べた、抗生物質医薬品に特有な、複数の力価定量法の規定である。当該原薬が薬局方に完全に移行して、その力価定量法が例えば高速液体クロマトグラフ法に限定された場合であっても、その原薬から製される製剤の力価定量法としては、「局外規第4部」に規定される微生物学的定量法などの、薬局方に規定されていない試験法を用いて良いのか、用いることができないのか、明確には規定されていなかった。

「局外規第4部」の各条の試験法にある「力価試験」の項においては、殆どの製剤の場合に“「〇〇〇〇（原薬）」の力価試験法を準用する”とされており、製剤に特有の添加物などによる試験実施上の影響を避けるための、採取量、溶解法、定量時の濃度などのみが規定されている。このような形式では、薬局方への移行において採用された原薬の定量法（例えば、高速液体クロマトグラフ法）を用いて製剤の定量を行うことが可能であれば問題はないが、その他の定量法（例えば、微生物学的方法）に拠らなければならない場合には、単に、薬局方に収載の原薬の定量法の準用とすることはできない。

そこで、厚生労働省においては、「日抗基」の廃止の時点で、廃止前の「日抗基」の全文を「局外規第4部」に含めることとし、「局外規第4部その2」として、製剤の試験が滞りなく行えるようにした。しかしながら、そこで生じた新たな問題は、「局外規第4部その2」が有効な規定である以上は、廃止前の「日抗基」の総則、製剤総則、一般試験法、一般試験法別表及び172品目の抗生物質医薬品原薬の各条総則及び各条が全て有効な規定であると理解されることであり、原薬に関しても複数の試験法を用いることが出来るという条文が存続して

いると理解されてしまうことである。「局外規第4部その2」にある、原薬に係る各条総則及び各条の中の「規格」などの規定は無効であって、それらは「第14改正薬局方」及び「14局追補1」が有効であることが、誤解のないように通知されていなければならないが、平成14年12月の「日抗基」廃止に伴う「日本薬局方外医薬品規格第四部（抗生物質医薬品）の一部改正について」の医薬局長通知では、従来の「局外規第4部」にあった「日抗基」の文字を「本基準」に改め、原薬にカギ括弧（「 」）が付されているものは、薬局方に規定されるものであることを示しているだけであり、「局外規第4部その2」の中の前薬に係る各条総則及び各条の幾つかの項目は無効であることは示されていない。

薬事法第42条に規定されていた「日抗基」の基本的な概念は、「抗生物質」の定量法として抗微生物作用という、本質的な生物活性（力価）を直接測定することであり、品目によって、その生物活性を反映するように摺り合わせがなされた物理化学的試験法が確立されたならば、生物活性に基づく試験法に代えて用いることができることとされていた。それ故、「日抗基」の各条の試験法にある「力価試験」においては、抗微生物作用を測定する定量法が第一義とされており、複数の定量法が設定されている品目においては、物理化学的試験法は第二義とされていた。各条中の記載順も第一義である微生物学的定量法が先であり、物理化学的定量法は後となっていた。

廃止前の「日抗基」が、そのままの形で「局外規第4部その2」として収載されているので、製剤の試験を行う場合に準用元の原薬の定量法を見るならば、薬局方では物理化学的定量法が採用されている品目であっても、微生物学的定量法が第一義として先に記載されており、極めて誤解を招きやすい。早急に「局外規第4部」を全面的に改訂して、混乱が起きることを避け

なければならない。

「日抗基」の廃止に伴う抗生物質医薬品原薬の薬局方への移行は、薬局方から見るならば、薬局方外基準書の有効利用であり統合であった。しかしながら、「日抗基」の廃止に伴う製剤の取扱いを検討する委員会がなく、廃止前の「日抗基」に準拠していた「局外規第4部」の改訂には至らず、急場の対応策として、廃止前の「日抗基」の全文を「局外規第4部その2」として存続させざるを得なかったことは、今後、薬局方の質的向上を目的として薬事法第42条に規定される各種の基準を有効利用又は統合するに際して、留意すべき問題点であったと考えられる。

D. 考察

日本薬局方は、薬事法第41条に「厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正をはかるため、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて、日本薬局方を定め、これを公示する」と規定されている。一方、抗生物質医薬品は、従来は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品と見做されており、その品質規格は、薬事法第42条の規定による「医薬品等の基準」を設けるべき医薬品とされてきた。薬事法第42条では「厚生労働大臣は、生物学的製剤、抗菌性物質製剤その他保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて、その製法、性状、品質、貯法に関し、必要な基準を設けることができる」と規定されていたが、その「抗菌性物質」は「抗生物質」と読み替えられてきた。

「保健衛生上特別の注意を要する医薬品」という概念には、初期の抗生物質が微生物の産生する天然物であり、精製技術も未熟であったので、微生物の培養過程で生じる未知の有害不純物が混入する可能性があるという懸念も含まれていた。しかしながら、近年の微生物による生産工程の著しい改良と天然物精製技術の急

速な進展に加えて、セフェム系抗生物質など主要な多数品目が化学合成工程を経て製造されている状況においては、抗生物質医薬品を「保健衛生上特別の注意を要する医薬品」として取り扱う必要性がなくなり、さらに、抗生物質医薬品の使用状況に鑑みて薬事法第 41 条に規定する「広く繁用される医薬品」と位置付けることが適切であると判断された。そのような判断に基づいて、「日抗基」を廃止し、「日抗基」に収載の抗生物質医薬品の原薬を薬局方へ移行することが決定され、その実施時期は、平成 13 年 3 月の第 14 改正薬局方の告示を第一段階として一部の品目を移行し、14 局追補 I の告示を第二段階として残りの品目を移行することが計画された。

第 13 改正薬局方（追補 I 及び II を含む）までに、108 品目の抗生物質医薬品原薬が収載されていたが、その規格及び試験法は「日抗基」を準用しており、薬局方の中では完結していなかった。第 14 改正薬局方の作成の基本方針においては、それら抗生物質医薬品原薬につき、「日抗基」で規定されている最小基準と「日抗基外規格」とされている承認諸規格を合せて、薬局方の原則に合致する規格及び試験法を設定する作業を行うこととし、「日本薬局方調査会」に「総合第一小委員会」が設けられ、品目毎の各条の作成作業が進められた。

第 14 改正薬局方の告示においては、薬局方の原則に合致する規格及び試験法が完備した 65 品目と、「日抗基」の最小基準を準用する 58 品目が収載されていた。14 局追補 I の告示においては、上記の「日抗基」を準用する 58 品目に加えて、薬局方への新規収載の 24 品目も、薬局方の原則に合致する規格及び試験法が完備した各条として収載された。廃止前の「日抗基」に収載されていた 172 品目の抗生物質医薬品原薬のうち、147 品目が、第 14 改正薬局方の告示及び 14 局追補 I の告示の二段階に分けて、完全に薬局方へ移行し、これをもって、

「日抗基」を廃止することが可能となった。

「日抗基」の廃止に伴う、「日抗基」収載抗生物質医薬品原薬の薬局方への移行は、薬局方から見るならば、147 品目にのぼる「広く繁用される医薬品」の収載という量的な向上であり、「保健衛生上特別の注意を要する医薬品」に対して規定されていた「日抗基」の概念を尊重しつつ、薬局方の原則に合致する各条を作成すべく慎重な改訂を加えたことは、質的な変化であった。この移行作業の当初は、薬局方の量的・質的な向上に繋がるという概念は形成されていなかったが、天然物の混合物と化学合成の工程を経る物質が混在する「日抗基」収載品目について、順次、検討を行うにつれて、従来の、医薬品の品質のみに着目した薬局方から、有効性・安全性の観点からみて優れた医薬品を広汎に収載する薬局方へと変化しつつあるとの理解が醸成された。

「日抗基」は、抗微生物作用に重点を置く最小基準であって、半世紀以上に亙り使用されてきている医薬品であって、天然物の混合物を本質とするものから、最新の医薬品であって、化学合成の工程を経て製される純粋な物質までを収載し規定する、極めて複雑な背景を有する基準書であった。それ故、薬局方への移行に際して一律のルールを設定することが難しく、第 14 改正薬局方及び 14 局追補 I に収載されている抗生物質医薬品の品目毎の各条を比較すると、品目間の整合は保たれておらず、今後の改訂が必要である項目も多い。「日抗基」廃止の方針と廃止時期が先に決定されており、極めて限られた時間内に、147 品目を、一応は薬局方へ移行し終えたというのが実状である。今後は、薬局方の中での、整合性を主眼点とする改訂作業が行われなければならないが、従来の薬事法第 42 条の概念に基づく極めて多数の基準品目を、限られた時間内に薬局方へ移行することができたことは、今後の薬局方の質的向上に対する一つの実例として意義が深く、現在の時

点で、多少の不整合は許されると考えるのが妥当であろう。

「日抗基」が廃止された後に、薬事法第 42 条に規定される基準としては以下のものがある。

- (1) 生物学的製剤基準（平成 5 年厚生省告示第 217 号）
- (2) 放射性医薬品基準（平成 8 年厚生省告示第 242 号）
- (3) 血液型判定用抗体基準（平成 6 年厚生省告示第 204 号）
- (4) 細胞組織医薬品基準（平成 13 年厚生労働省告示第 101 号）

これらの基準書の制定及び施行の概念は、従来の「日抗基」の概念よりも複雑であり、「保健衛生上特別の注意を要する医薬品」という観点も従来の「日抗基」よりは厳密であると考えられる。また、これらの基準の収載品目は、従来の「日抗基」の収載品目に比して、薬局方の原則に合致する医薬品各条の設定が難しいと考えられる。それ故、第 14 改正薬局方及び 14 局追補 I において、従来の「日抗基」の概念が尊重されつつ、その収載医薬品が薬局方へ滞りなく移行し、その結果として薬局方の質的向上がなされたということを前例として、これらの基準書に収載の医薬品を薬局方に移行することが可能であると短絡的に考えることはできない。

「日抗基」の廃止に伴う、収載医薬品の薬局方への移行作業に見られるように、行政担当部門が確固たる信念の元に、慎重な検討を行う委員会を設置して、従来の基準の制定及び施行の概念を十分に理解した上で、品目毎の特殊性を解析しながら適切な各条を設定し、さらには、品目間での整合性を考慮することが必要である。

「日抗基」が、品目毎の承認規格のうち、品質を確保するために重要かつ普遍的な項目についてのみ公示された“最小基準”であり、薬

局方の原則に合致する“最大基準”を作成するためには、製造企業の協力を得て承認規格及び試験法を調べ、製造企業における社内試験成績に基づいて、それらの承認規格及び試験法の妥当性を検討する必要があった。その作業において大きな障害となったのは、抗生物質医薬品原薬の多くが「承認不要医薬品基準」（平成 6 年厚生省告示第 104 号及び平成 14 年厚生労働省告示第 332 号参照）の規定により、既に承認整理されていたことであり、特に国外からの製剤輸入品目については、従来の承認規格及び試験法を調査し、それらを改訂するには国外の当該企業の意見を聴かなければならず、時間を費やす作業となった。「日抗基」収載品目の薬局方移行作業で経験された、基準内の規格・試験法と基準外の規格・試験法の混在に伴う煩雑さは、今後の薬事法第 42 条に規定される基準品目の薬局方への取り込みにおいて、十分に留意すべき事項と考えられる。

「日抗基」の基本概念は、抗生物質の主要な生物活性である抗菌力を主眼点として、全ての規格及び試験法を設定することであった。それ故、抗生物質医薬品の含量は質量比では示されず、質量当たりの力価（＝抗菌活性）で示されており、各種の塩型やエステル体であっても、その活性の本体である遊離体を力価の基準とする原則であった。ところが、テトラサイクリン系やアントラサイクリン系では、歴史的な背景に従って、塩酸塩を力価の基準とするという特別なルールもあり、一律に対応することはできなかった。更に、ベンジルペニシリン、ポリミキシン B 及びナイスタチンなどでは、質量として現す力価ではなく、単位（一定の抗菌活性を示す原末の希釈倍率に基づく）で表示される原則であり、薬局方における質量を基本とする含量%の表示の原則に適合させることは不可能であった。もし、強引に質量に換算するならば、既に確立している臨床投与量に関して混乱を招くこととなり、品質規格の表示法という取

扱い上の変更が、医薬品の本来の意義である臨床的な効果に影響を与えてしまうこととなる。

今後、薬局方への取り込みが予測される、薬事法第42条に規定される基準品目においては、生物活性を指標とする場合が多いと思われるので、「日抗基」収載品目の薬局方移行作業で経験された、力価・単位の取扱いの難しさを十分に留意して、作業に取り掛かる必要があると思われる。

「日抗基」収載医薬品には、培養により直接製造される天然抗生物質と、天然抗生物質を出発材料として化学的な製造工程を経て得られる誘導体とが混在しており、前者には類似構造を有する複数の有効成分の混合物があり、後者には純品と見做すことができる単一成分のものがあった。しかしながら、「日抗基」の概念が抗菌力を指標とする生物活性を主眼点としていたため、それらの混合物と単一化合物を一律のルール下に取り扱ってきた経緯がある。

「日抗基」を品質規格書として、現在の科学的な観点から評価するならば、純粋な化合物をして、不純物が含まれる混合物を取り扱うレベルで不当に取り扱ってきたとの批判があるのは当然であるが、これは、純度の高い化学的誘導体であっても、薬効作用の分類上は“抗生物質”として取り扱うという行政上の判断に基づいており、「保健衛生上特別の注意を要する」という目的よりも、「抗生物質」という行政用語が優先的な判断基準とされたためであると考えられる。

抗生物質医薬品の端緒となった、無定形のペニシリン混合物が3.6%という純度であったため、製造ロット毎に力価や含湿度を測定すると共に、毒性物質や発熱物質の混在を試験する必要がある、それらの試験にはマウスやウサギが使用された。その後、結核の特効薬としてストレプトマイシンが使用されるようになったが、当初の塩酸ストレプトマイシンのカルシウム複塩の純度は38%程度であり、その製品に

はヒスタミン様の降圧作用を示す物質の混在が懸念され、ヒスタミンに対する感度が高いネコを用いる試験法が規定された。これらの毒性物質・発熱性物質・ヒスタミン様物質の混在の検出という、安全性の観点に基づく試験は、供給される医薬品の純度が高められたとしても、試験を廃止するという判断を下しにくいものであり、逆に、安全性試験であるから一律に課す方がよいという安易な判断から、抗生物質医薬品に対しては、後になって不必要と判断された生物学的な安全性試験が課されてきた。

薬事法第42条に規定される基準品目については、未だに、未知で危険な物質が混在するという懸念が払拭されておらず、今後の薬局方への取り込みの作業においては、慎重な検討が行われることと思われる。昭和57年から平成13年までの21年間に亘って、ヒスタミン試験の対象であった抗生物質医薬品が、順次、対象外とされてきた経緯は、大変な作業に拠るものであり、課された安全性試験を削除する難しさの実例である。社内試験又は国家検査（検定）実績を遡上調査しても、そのような安全性試験により不合格とされたことが無いという事由に拠って、当該試験の対象外とする試みもなされたが、当該試験が課されていたことにより合格ロットのみが供給されてきたという観点もあり、判断は難しい。

第14改正薬局方及び14局追補Iにおいては、従来の「日抗基」に収載されていた抗生物質医薬品の原薬の収載が完了した。今後の薬局方の第15改正に向けて、抗生物質医薬品の製剤を、「局外規第4部」から薬局方へ移行する作業が進められている。「日抗基」の“最小基準”という概念においては、製剤に関する品質規格の殆どの事項は承認規格に譲り、「日抗基」には僅かな事項のみを公表するという方針が守られてきた。抗生物質医薬品の製剤を薬局方に移行するには、現在の「局外規第4部」の大幅な改訂を含めて、膨大な作業の遂行が必要と

考えられる。特に、企業機密と考えられてきた、製剤の特性を左右するような品質規格に関しては、該当企業の全面的な協力が必要であると思われる。

E. 結論

平成 14 年度厚生労働省科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）の「医薬品の最新品質管理技法の導入及び薬事法改正への対応等による日本薬局方の質的向上並びに信頼性確保に関する研究」の分担研究として、「日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上に関する研究（その 2）薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上」の課題で調査・研究を行った。

調査・研究の対象として、既に、薬事法第 42 条に規定される医薬品品質基準書が薬局方への統合が行われた実例として、第 14 改正薬局方及び 14 局追補 I における、「日抗基」収載の抗生物質医薬品原薬の薬局方への移行を取り上げた。

その移行作業は、中央薬事審議会薬局方調査会に設けられた総合第一小委員会において行われたが、同小委員会において、規格概念が異なる「日抗基」を薬局方に活用する上で明らかにされた問題点と、それらの問題点への対応策の模索の経緯を解析し、今後、薬局方外基準書に規定される医薬品を薬局方に収載するに際して、必要とされる検討事項を調査研究した。

さらに、薬局方第 15 改正においては、抗生物質医薬品の製剤を収載する方針であるので、廃止された「日抗基」の規定下に設けられた「局外規第 4 部」に収載されている、抗生物質医薬品製剤の薬局方への移行に際しての、「局外規第 4 部」の活用の可能性と問題点を考察し、その対応策を調査研究した。

第 6 改正「日抗基」に収載されていた抗生物質医薬品原薬の薬局方への移行は、薬事法第 41 条に規定される薬局方と第 42 条に規定さ

れる基準との概念の違いを十分に検討した上で、品目毎の特性に応じた各条が作成され、薬局方の原則に合致する品質規格及び試験法が設定されていることでは、成功した実例であると判断されるが、品目毎の各条を俯瞰するならば、随所に不整合が認められるので、今後は、薬局方内における整合性の保持という観点からの見直しの必要がある。

「日抗基」の概念には、抗生物質医薬品の特性として、（1）各種の製法により製造されること、（2）基原を詳細に記述する必要があること、（3）天然の類似成分の混合物が存在することなどを考慮して、その品質規格及び試験法の設定方針には、（4）生物活性を主眼点とすること、（5）厳密な安全性試験を課すこと、（6）臨床における効果と密接に関連する規格を設ける必要があることなどが含まれていた。薬事法第 42 条に規定される「生物学的製剤基準」なども、「保健衛生上特別の注意を要する医薬品」という観点から、「日抗基」と類似の概念が適応されてきたと考えられるので、第 42 条に規定される基準の概念を十分に検討した上で、薬局方への移行作業を行うことが、最も重要な留意事項であると思われた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上に関する研究
－（その3）標準品の整備及び充実による日局の質的向上－

分担研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所
薬品試験部長

研究要旨 標準品は医薬品の品質評価においてその信頼性や客観性を確保する上で重要なものであり、特に、力価で含量が示される生物薬品や抗生物質では必須のものである。化学薬品においても科学技術の進歩に併せて機器分析法が積極的に導入されるようになり、機器分析は相対分析法であることから必然的に標準品の使用が必要となる。このようなことから、日本における標準品の整備状況を欧米のそれと比較検討した。その結果、日局標準品の整備はUSP及びEPにおけるそれと比べて著しく立ち後れていることが明白となり、標準品整備体制の強化の必要性を提言した。

一方、BSE問題の発生に関連して、ウシの脳を原料とする標準品（脳下垂体後葉標準品）やウシの脳や血液を品質評価用試薬として使用する標準品（ヘパリン標準品）に対する対策が緊急課題として浮上してきた。本研究でこれらの課題に対応すべく基礎的検討を行い、ウシ脳から調製されている脳下垂体後葉標準品の化学合成されたオキシトシン原薬を用いた標準品（オキシトシン標準品）への代替が可能であることを示した。また、ウシの脳や血液を使用するヘパリン標準品及びヘパリン製剤の品質試験法に関しては、代替試験法となりうる抗Xa活性測定法を基本原理と生化学的試験法を確立した。

A. 研究目的

薬事食品衛生審議会の日本薬局方部会において決定された日本薬局方作成基本方針には「日本薬局方の5本の柱」を掲げ、その一つとして「標準品の整備の促進」を謳い、日局標準品を充実していく必要性が示されている。標準品は医薬品の品質評価においてその信頼性や客観性を確保する上で重要なものである。特に、力価で含量が示される生物薬品や抗生物質では標準品が必須のものとなる。化学薬品においても科学技術の進歩に併せて機器分析法が積極的に導入されるようになったが、機器分析は相対分析法であることから標準品の使用が必要となる。このようなことから、本年度は日本における標準品の整備状況を欧米のそれと比較検討し、今後の日本における標準品整備のための問題点を明確にすること

とした。

一方、現在日本で製造・交付されている標準品に関する緊急の課題として、BSA問題への対応が生じてきた。すなわち、ウシの脳を原料とする標準品（脳下垂体後葉標準品）やウシの脳や血液を品質評価用試薬として使用する標準品（ヘパリン標準品）のBSA対策としての代替標準品の設定や代替品質評価試験法の確立が緊急の課題となった。そこで、本研究においてこれらの課題に対応すべく、基礎的検討を行うこととした。

B. 研究方法

(1) 日本薬局方（日局）、米国薬局方（USP）及び欧州薬局方（EP）における標準品の整備状況を外国薬局方の調査研究（分担研究報告書「先進諸外国における薬局方の作成等に関

する調査研究」参照)の結果に基づいて比較検討する。

(2) ウシの脳を原料としている脳下垂体後葉標準品の代替標準品として、オキシトシン標準品及びバソプレシン標準品の設定が可能か否かについて実験データに基づいて検討する。

(3) ウシの脳と新鮮全血を試薬として用いるヘパリン標準品の品質試験方法 (in vitro bioassay) の生化学的試薬による試験方法 (in vitro assay) への変更を実験的に検討する。

C. 研究結果

1. 日米欧の薬局方標準品の整備状況

USP及びEPで製造交付している標準品の数量と種類について調査し、日局におけるそれらと比較した(表1)。各薬局方が設定している標準品の総数は、2002年12月現在でUSPが2106品目、EPが1453品目であり、日局は294品目(第一追補を含む)であった。USP標準品はその約15%に相当する360品目が不純物としての類縁物質の標準品であった。EP標準品も約17%に相当する243品目の類縁物質標準品を供給している。EPの特徴としては標準物質そのものではないが、医薬品の確認試験に用いる参照標準としての参照スペクトルも広義の標準品(Reference Standards)として供給している。日局標準品は主として定量に用いる標準物質として位置づけられており、類縁物質標準品は1品目のみであった。

2. BSE問題に対応した標準品の整備

2. 1. 脳下垂体後葉標準品の代替標準品

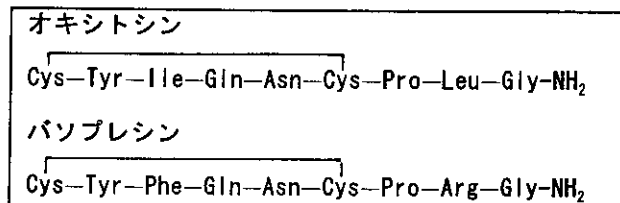
表1 日局、USP、EPの標準品

薬局方	標準品 総数	内 訳		
		有効成分	類縁物質	参照スペクトル
日局	294	293	1	—
USP	2106	1746	360	—
EP	1453	1089	243	121

脳下垂体後葉標準品は脳下垂体後葉ホルモンであるオキシトシン及びバソプレシンの原薬、製剤の定量に用いられる標準品であり、ウシの脳下垂体から抽出して製造される。ところが、近年大きな社会問題となったBSEに対処するため国内の食肉牛の解体時には前頭検査することとされ、ウシ脳の入手は事実上不可能となり、本標準品の継続的な製造供給体制の維持が困難になった。一方、オキシトシンやバソプレシンは図1に示すように9アミノ酸残基からなる単純なペプチドであることから、現在は化学合成したものを医薬品原料として使用している。

このような現状を鑑み、本年度はオキシトシン製剤の代替標準品について検討することとし、オキシトシン原薬を入手し、標準品としての制定の可能性について検討した。

図1 オキシトシン及びバソプレシンの一次構造



1) オキシトシン原薬の理化学的性状

複数の国内主要メーカーが製剤に使用しているオキシトシン原薬は外国のある特定メーカーが製造するものであり、この原薬メーカーのオキシトシンが世界市場の多くを占めていたことから、この原薬メーカーが製造する原薬を入手し、標準品制定のための基礎的検討を行った。ちなみに、この原薬はEPのオキ

シトシン標準品の原料でもあった。本品の理化学的性状は表1に示す通りであった。

表1 オキシトシン原薬の理化学的性状

理化学的性状	試験成績
比旋光度	-18.7°
水分	1.5%
酢酸	9.4%
類縁物質	3.4%(図2参照)
アミノ酸組成	表2

表2 オキシトシン原薬のアミノ酸組成

アミノ酸	組成比
Asp	1.01
Glu	0.98
Pro	1.00
Gly	1.01
Ile	1.00
Leu	1.00
Tyr	0.87
half-Cys	1.73

類縁物質はHPLCで多種類が検出され(図2), 面積百分率法で約1.0%の混在が認められる類縁物質も存在するが, 類縁物質の総量

は3.4%であった。

アミノ酸組成は理論値とよく一致した。また, バソプレシン様物質の混在を示唆するフェニルアラニン及びアルギニンの量は検出限界以下(0.1%以下)であった(図3)。

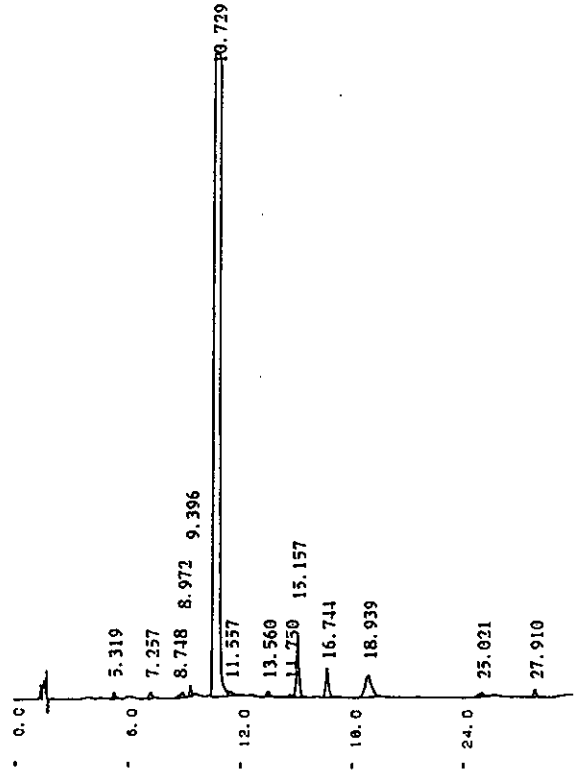


図2 オキシトシン原薬のHPLCクロマトグラム

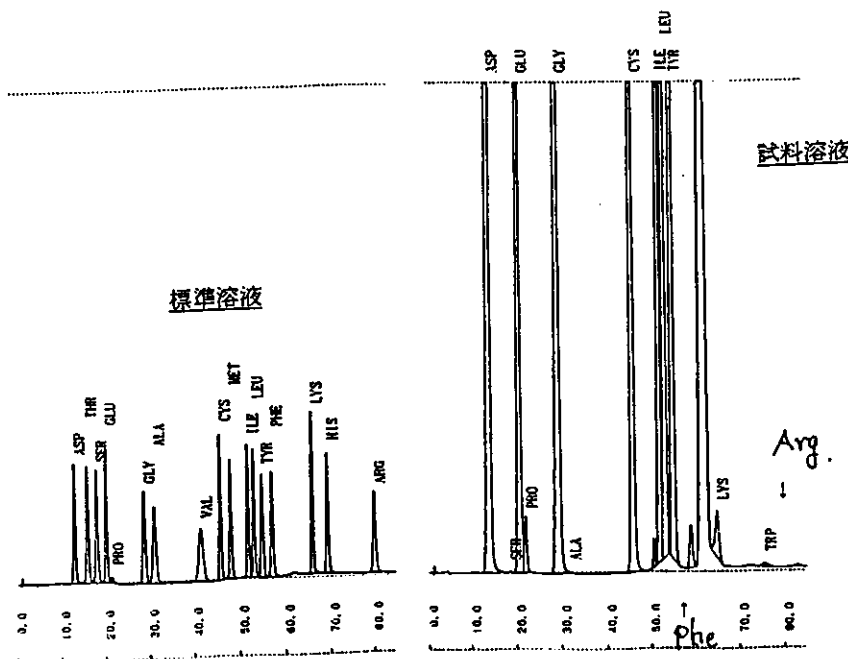


図3 オキシトシン原薬のアミノ酸分析クロマトグラム

2) オキシトシン原薬の力価

標準品の物質的本質を変更する場合、新規標準物質の表示力価は従前の表示力価をそのまま継続させなければ医薬品の表示力価の継続性を維持することができない。標準品の表示力価の変更によって医薬品の表示力価が変わることは臨床現場に混乱を引き起こし、医療過誤の大きな原因ともなることから、品質評価に用いる標準品の表示力価の継続性は極めて重要なこととなる。そこで、オキシトシン原薬の単位質量当たりの力価を定めるにあたっては従前の脳下垂体後葉標準品を対照としてその表示力価に従って試験することとした。試験法は脳下垂体後葉標準品をもちいた場合の定量法に準じることが肝要であること

から、日局に規定されているニワトリを用いた生物検定法によった。

測定は3機関で行った。実測値を表3に示したが、機関間、測定間で測定精度に大きな差が認められたので、総加重平均によって本原薬の1mg当たりの力価を算出した。その結果、本品の脱酢酸、脱水物に換算した1mgあたり578単位であった。この値はEP標準品制定時に報告された値とよく一致していた。このように、オキシトシン原薬に脳下垂体後葉標準品の表示力価に基づいた力価を値付けすることができたことから、このオキシトシン原薬をオキシトシン製剤のための新たな標準品として用いることが可能となった。

表3 オキシトシン原薬の力価

機関A		機関B		機関C	
U/mg	L	U/mg	L	U/mg	L
552	0.13	581	0.12	627	0.088
560	0.11	570	0.050	587	0.070
602	0.11	573	0.054	595	0.029
494	0.11	592	0.088	604	0.089
467	0.14	597	0.067	617	0.049
499	0.15	558	0.019	606	0.059
590	0.13	592	0.077	611	0.072
601	0.13	584	0.069	593	0.077
		555	0.023	599	0.033
総加重平均		総加重平均値の95%信頼区間			
578		563~594			

2. 2. ウシ臓器を用いない標準品品質評価法

ヘパリンナトリウムの定量にはウシ脳アセトン乾燥粉末と新鮮ウシ全血を使用するin vitro生物検定法が日局に規定されており、これらを試薬としてヘパリン標準品を対象に抗血液凝固能を測定することによって定量する。したがって、ヘパリン標準品の力価認定においてもこのin vitro生物検定法が採用されて

いる。しかし、BSA問題の発生によりウシの脳や血液などを日常的に入手することは不可能となり、ヘパリン標準品の力価認定やヘパリン製剤の品質評価に現行の日局法を適用することができなくなった。このため、代替試験法の確立が緊急の課題となり、ヘパリンの作用機序に基づく生化学的試験法を中心にその代替試験法の確立のための検討を行った。