

しないこととする。

(3) 性状：抗生物質医薬品製剤は、投与量が多いことや小児に繁用されるという特殊性があり、凍結乾燥注射剤や小児用細粒剤などが一般的である。例えば凍結乾燥注射剤の性状として“崩れやすい塊”というような、具体的な記述法を工夫する必要がある。

(4) 確認試験：確認試験法の設定に際しては、日局改正の動向に従い、特異性の低い呈色反応から特異性の高い物理化学的確認試験法の採用を促進する必要がある。抗生物質医薬品2種からなる複方製剤については、両成分の確認が必要であり、その試験法としては液体クロマトグラフ法が最適である。定量法として液体クロマトグラフ法が採用されている品目については、従来は確認試験には同試験法を採用しない傾向にあったが、複方製剤について、確認を目的とする同試験法の採用の可否を検討することが必要である。

(5) 浸透圧比：日局の原案作成方針としては、筋注製剤には浸透圧比の規格を設定することとされているが、抗生物質医薬品の場合には投与量が多いため、疼痛や組織傷害を防ぐ目的でリドカイン液などが溶解液として添付されている場合が多い。医療上は、添付溶剤に溶解した液体の浸透圧が重要であり、水又は生理食塩水に溶解した液体の浸透圧は重視されていない。そのような実態を考慮して、筋注製剤に、品質規格として一律に浸透圧比を規定すべきか否かを検討する必要がある。当該医薬品の品

質管理又は物性の特定のために浸透圧比の規格を設定するのであれば、注射用製剤の全てに規定すべきであり、筋注製剤にのみ同規格を設定する根拠が明確ではない。

(6) pH：抗生物質医薬品製剤に関する従来の承認規格では、pHを規定する意義のない製剤に関してもpH規格が設定されている場合が散見される。日局収載に際しては、設定意義がある製剤についてのみ、pHを独立の示性値として設定することとする。注射剤で、同じ“注射用〇〇〇”と表示される静注製剤と筋注製剤がある場合の条文では、例えば、静注製剤のpHを規定し、筋注製剤のpHは“ただし、筋注製剤の場合は～”という記載方式で規定することにより、剤型の違いによるpH規格値の相違に対応することが可能である。

また、複数の製造会社が製造する複数の製剤を考慮して、pH幅が2.0を超えるような幅広い規格値が設定されている場合が散見されるが、性状としてのpHは製剤の安定性や適用性（注射時の疼痛の回避など）を勘案して設定されるべきであり、製剤に応じた適切なpH幅の設定を検討する必要がある。

(7) 純度試験 (1) 溶状：抗生物質医薬品の注射用製剤の溶状の試験では、投与形態である製剤1個の全量を用いて試験する方法が一般的に行われてきている。このような試料採取法では、1ロットのうちの特定の1本のみ溶状を確認するに過ぎないこととなるので、試料の採取法を改める必要がある。試料は適当な複数の瓶から一定量を採取して試験に供することとする。

溶液が有色の場合は、従来は色調のみを判定する規定であったが、日局収載に当って、吸光度法又は比較液との比較により色の濃淡をも判定するような規定とすることが適切である。

(8) 純度試験 (2) 類縁物質：類縁物質の規格の設定は、原薬との関係及び製剤の安定性を勘案して要否を検討することとする。類縁物質の規格は一律に規定せず、製剤毎の試験結果に応じて、個々の類縁物質の量と類縁物質全体の量の双方で規定する必要がある。

再審査期間中の新薬では類縁物質の規格が知的財産に該当する場合があることを考慮し、「別に規定する」こととして、承認規格に譲ることを許容する必要がある。

類縁物質の試験に当っては、標準品を用いない試験法を設定することとし、必要以上に標準品が消費されることを避ける必要がある。

(9) 水分・乾燥減量：錠・カプセルなどについて、承認規格では水分や乾燥減量が規定されている場合が散見されるので、その設定意義を検討し、水分が当該製剤の安定性に影響を与えるなどの、必要な場合に限り設定することとする。

(10) 製剤試験全般：従来の「局外規第4部」では、製剤試験は「局外規第4部その2」にある「製剤総則」の製剤の剤型毎に規定されていたので、医薬品各条には記載されていない。日局収載に当っては、品目毎の医薬品各条に記載することとする。

「局外規第4部その2」の製剤試験に係

る規定において、「含量均一性試験又は質量偏差試験」や「溶出試験又は崩壊試験」という2法の記述がなされており、個別の製剤に何れの試験法が課されているかは「局外規第4部」では読み取ることが出来ない。日局収載に際しては、製造企業より承認規格に規定されている各種の製剤試験に係る事項の開示を求め、日局収載医薬品の原則に従った試験法に拠るよう整備することが必要である。

(11) 製剤試験 (1) エンドトキシン：従来の「日抗基」では、全ての注射剤に関してウサギを用いる発熱性物質試験を課してきた経緯があり、平成10年の第5回改正において、第13改正薬局方の規定によるエンドトキシン試験法が適応可能な製剤については、発熱性物質試験からエンドトキシン試験に変更された。しかしながら、その規格値は従来の発熱性物質試験における投与量に基づくものであり、試験法はゲル化法のみを検討であった。日局収載に当っては、ゲル化法・比色法・比濁法の3法での検討を行う必要がある。また、第14改正薬局方の参考情報にあるエンドトキシンの規格値の理論的な設定法（投与経路及び体重1kg当りに1時間当たり投与される薬剤量から設定される）による規格値を、承認規格と比較検討し、承認規格の規格値が日局参考情報に基づいて算出される規格値に比して緩い場合には、承認規格の規格値を見直す必要がある。

(12) 製剤試験 (2) 質量偏差と含量均一性の採用区分：日局原案の作成方針に従い、凍結乾燥により製される注射剤、分包剤で

は質量偏差試験法で可とするが、粉末充填の注射剤、錠剤、カプセル剤では含量均一性試験法を規定する必要がある。

(13) 製剤試験 (3) 実容量：投与量が多い抗生物質医薬品の注射剤は、水溶性を高めて、高濃度で少量の溶液を注入することが一般的である。小容量のアンプルやバイアルから注射針を用いて溶液を採取する際に、容器の器壁やゴム栓に付着して採取しきれない溶液があることから、10%の許容範囲で過量仕込みが行われている場合が多く、実測値を詳細に検討して、製剤毎に適切な規格を設定する必要がある。

(14) 製剤試験 (4) 粒度：抗生物質医薬品製剤には小児用の特殊な剤型として「細粒」がある。「細粒」は、日局の製剤総則では「散剤」に属する剤型であるが、特殊な剤型であることを考慮して、条文に明記する必要がある。

(15) 定量法 (1) 特定試験法の採用：「局外規第4部」では、生物活性を測定する微生物学的定量法が第一義として設定されており、生物活性と併行性が確認された物理化学的試験法は、第二義として採用することが認められている。さらに、生物活性の測定や物理化学的定量においては複数の試験法が設定されている品目もあり、製造会社が適切な試験法を選択できることとされていた。既に原薬の日局収載に際して検討された事項ではあるが、今般の製剤の日局収載においても、特定の試験法を採用する原則に従い検討がなされている。日局収載医薬品として規定される試験法の妥当性に

つき、製造会社より詳細な資料の提出を求め、承認規格で厳密さを欠く事項があれば改訂を求めることとする。

(16) 定量法 (2) 標準品の使用量の低減：従来の「局外規第4部」及び承認規格に規定される試験法では標準品を0.1g用いる場合などが多かったが、第15改正日局の原案作成方針に従い、30mg以下の使用量に抑えるようにする必要がある。定量試験においては、標準品の溶液と試験品の溶液が同じ濃度で同じ液量であることが好ましいが、標準品使用量を減らすことにより、両溶液の濃度及び液量を同じにすることが不可能な場合には、相違することは構わないこととする。

(17) 定量法 (3) 試料の採取：従来の「局外規第4部」及び承認規格における試料の採取法は、製剤1個の全量を採取する場合が多かったが、製剤の個別の偏りを考慮して、試料は複数個の製剤から採取して、その一定量を試料とする必要がある。

(18) 定量法 (4) 計算式及び各種の数値：従来の「局外規第4部」及び承認規格においては、定量法の計算式の表示法が品目毎に相違していた。日局収載に際して、計算式の表示法を定型化することとする。試験法に規定する数値は、“5～7分”というような幅のある規定ではなく、“約5分”というような1点記載の表示法とすることが必要である。

(19) 定量法 (5) 液体クロマトグラフ法におけるシステムの性能及び再現性：抗生

物質医薬品については、早い時期から定量法として液体クロマトグラフ法が採用されており、「局外規第4部」及び承認規格においてはシステムの性能及び再現性の規定が設定されていない品目がある。日局収載に際して、液体クロマトグラフ法のシステムの性能及び再現性の規定を整備する必要がある。複方製剤の場合には、複数の成分についてシステムの再現性を規定する必要の有無を検討することとする。

(20) 貯法：従来の「局外規第4部」では貯法は「製剤総則」において規定されていたが、日局の形式に従い、製剤毎に医薬品各条において規定することとする。抗生物質医薬品注射剤に特殊である、プラスチック製バッグに充填された点滴静注用製剤について、貯法の記述がなされていない品目が散見されるので整備する必要がある。

(21) その他の検討すべき事項：同一名の製剤であるが、含有量が異なる製剤やキット製品の製造に供する原薬として、2種類の原薬が存在する場合がある。それらの製剤の承認規格が異なる場合に、何れの製剤の規格を基にして日局に収載するかを検討する必要がある。

#### D. 考察

第15改正薬局方作成基本方針に掲げられている、「保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実」の方針の下に、現在は「局外規第4部」に規定されている抗生物質医薬品製剤79品目が新規優先収載品目に選定された。平成14年度の本分担研究においては、抗生物質医薬品原

薬の日局収載に係る「日抗基」及び「局外規第4部」の有効活用について調査研究を行ったが、平成15年度は抗生物質医薬品製剤の日局収載に係る「局外規第4部」及び「局外規第4部その2」の有効活用について調査研究を行い、日局への収載における問題点を明確にするとともに、それら問題点への対応策を検討した。本分担研究の成果は、薬事食品衛生審議会日本薬局方部会の「抗生物質委員会」における医薬品各条の原案作成作業に直接反映されており、研究課題にある日局の質的向上に寄与していると考えられる。

本分担研究の調査・研究において明らかにされた、「局外規第4部」収載の抗生物質医薬品製剤を日局に移行するに際しての主な問題点及び解決策は以下の通りである。

全ての抗生物質医薬品製剤が「局外規第4部」に収載されており、第15改正薬局方への新規優先収載品目に選定された79品目(表1及び表2)の日局への移行作業は、当初は、比較的容易に進めることができることと考えられた。しかしながら、「局外規第4部」は従来の「日抗基」の概念を継承する規格書であり、品目毎に設定されている規格項目は最小では「含量規定」の1項目だけであり、最大でも7項目(平成10年に改正された「注射用塩酸バンコマイシン」の医薬品各条；含量、pH、無菌性、エンドトキシン、水分、主成分含量、類縁物質)であって、何れの品目も、日局収載医薬品に設定される規格項目の幾つかが欠如していた。従来の「日抗基」は医薬品として最小必要限度の“ミニマム規格”を規定する基準書であり、同基準に記載されない諸規格は「日抗基外規格」として、製造会社に

与えられる承認規格において規定されていた。それ故、既存の抗生物質医薬品製剤を日局に収載するに際して規格項目を整備するには、「局外規第4部」に記載されている公表規格項目と製造会社の所有する承認規格書に記載されている規格項目を併せて医薬品各条原案を作成する必要がある。

第15改正薬局方の新規優先収載品目につき、当該製剤の先発品の製造会社に日局の形式に従う医薬品各条の素案の作成を依頼し、提出された素案は「抗生物質委員会」において詳細な審議が行われ、素案を作成した製造会社との調整を経て日局医薬品各条の原案が作成され、日局の広報誌であるJPFに掲載してパブリック・アセスメントを得る行程が踏まれている。その行程において明らかにされてきたことは、製造会社が作成する素案の多くは、従来の「日抗基」及び現行の「局外規第4部」の概念に基づく承認規格書を日局医薬品各条の形式に書き換えたものであり、必要とされる規格項目が欠如している場合が多く、規格値は承認規格のまま提案されていて、実際に施行された試験の結果に基づく規格値が提案されていない場合が多いことであった。

医薬品の規格として最も重要であると考えられる含量規定をみると、大多数の素案において、従来の「日抗基」、「局外規第4部」及び承認規格に規定されている“90～120%”の規格値を提案している。「日抗基」の概念では、抗生物質医薬品は、その生物活性を微生物学的方法により直接定量できることを重視して、微生物学的定量法を第一義とし、同法により得られる結果と摺り合せが可能である場合に限り、第二義的に物理化学的な定量法の採用を許容してい

た。第一義とされる微生物学的定量法の試験の誤差を勘案して、含量規定は“90～120%”という幅を設定しているのであり、精度の高い物理化学的な定量法を用いる場合には、このような含量幅は許容されないものである。既に、第14改正薬局方及びその第1追補に抗生物質医薬品原薬147品目が収載されており、その含量規定が物理化学的定量法である液体クロマトグラフ法による場合には、含量規定が定量試験の実測値に基づいて厳密に設定されているのであるから、製剤についても、液体クロマトグラフ法が採用されるならば、当該製剤の含量規定は試験の実測値に基づいて厳密に設定されるべきであるが、実際に製造会社から提案された素案の多くは、従来の承認規格書にある含量規定であった。当然のことながら、含量規定は当該製剤の安定性との絡みで設定されなければならない、一定の貯蔵期間を経た製剤が規格値の範囲の力価を有していることが必要である。「抗生物質委員会」における審議では、実際に実施された定量試験の結果と当該製剤の安定性試験結果を勘案した上で、実測値に基づく含量規格値の設定を製造会社に提案している。

日局収載の医薬品製剤に必須事項として設定されている薬効成分の確認試験は、従来の「日抗基」及び「局外規第4部」に収載の抗生物質医薬品製剤には設定されていなかった。「日抗基外規格」として製造会社に与えられる承認規格にも、確認試験が規定されていない品目が多かった。今般の抗生物質医薬品製剤の日局収載作業においては、全ての品目について確認試験の設定が行われている。製造会社から提出される医薬品各条の素案では、従来の「日抗基」の

原薬の確認試験として採用されていた、薬効成分の分子中の官能基を検出するための呈色反応を採用している場合が多いが、例えばアミノ基を検出するニンヒドリン呈色反応は、アミノ基を有する物質であれば陽性反応を呈するという、極めて特異性の低い確認試験であり、今日の科学水準から鑑みて、適切な試験法とは考えられない。第15改正薬局方の医薬品各条原案の作成方針において、確認試験には特異性の低い呈色反応に代えて、特異性の高い物理化学的な試験法の採用を推奨しており、今般の抗生物質医薬品製剤の日局収載においては、全ての収載候補品目について、特異性の高い適切な確認試験が設定されるべく検討することが必要である。

製剤の純度に関する規定うちの類縁物質の規定についても、日局収載の候補品目とされる抗生物質医薬品製剤の全てにおいて検討が必要である。従来の「日抗基」及び「局外規第4部」における抗生物質医薬品の品質管理の概念においては、生物活性を有する副成分に関しては規定していたが、生物活性を有しない微量の類縁物質に関しては、主成分の活性及び活性測定に影響を及ぼす場合や、当該類縁物質が毒性を示す場合などの特別な場合を除いては、規定を設けていなかった。抗生物質医薬品については、製剤が不安定であるために経時的に類縁物質が増加する場合であっても、全体的な生物活性を指標として品質管理を行うので、類縁物質が生物学的に不活性であれば全体的な生物活性の低下として、当該医薬品は規格に適さなくなるという考え方がなされていた。医薬品の分析技術が進歩し、国際的に医薬品中に含まれる類縁物質の管

理に関する論議が高まっている状況を鑑みて、抗生物質医薬品に関しても、従来よりも厳密な類縁物質の管理が行われなければならない。

抗生物質医薬品の定量法に関しては、上述の含量規定を併せて、最も検討課題が多い事項である。従来の「日抗基」及び「局外規第4部」においては、“抗生物質”という定義の下に、天然物の混合物から成る医薬品も半合成の製造工程を経て製される単一成分の医薬品も、一律の概念に基づいて規定してきた。天然物の混合物を物理化学的定量法で管理するのは不可能であるが、その逆に、半合成による単一成分を微生物学的定量法で管理することは不合理である。各々の医薬品に応じた品質管理の方法を設定すべきであるが、抗生物質医薬品に関しては、薬事法第42条に拠る基準である従来の「日抗基」の概念に従って、一律の規定がなされてきたのである。その反面、昭和55年頃からの抗生物質医薬品の発展は著しく、70品目以上の新規の原薬から製される製剤が製造されるようになってきている。今般の抗生物質医薬品製剤の日局収載作業において、“抗生物質”を一律の概念で取扱うことなく、各々の品目に応じて適切な規格及び試験法を設定する方針で検討が進められていることは、医薬品の品質確保という観点において極めて意義があることと考えられる。

## E. 結論

本分担研究においては、「薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上」の主題の下に、第15改正薬局方に新規優先収載が予定されている79品目の抗生物

質医薬品製剤の日局収載に際して、それらの製剤を収載する既存の規格書である「日本薬局方外規格第四部（抗生物質医薬品）」（「局外規第4部」）の有効活用法を調査研究した。平成14年度の本分担研究として報告した抗生物質医薬品原薬の第14改正薬局方及びその追補1への収載作業に比して、抗生物質医薬品製剤の日局収載作業は非常に複雑である。抗生物質医薬品は、同じ原薬から複数の剤型の製剤が製される場合が多く、それら製剤の投与対象患者が高齢者であったり、幼児であったりするために、適用上の配慮（経口剤の服用の容易さ、注射部位の疼痛や組織傷害の軽減など）がなされた特殊な剤型がある。同じ「注射用〇〇〇」という製剤の医薬品各条に、静注用、点滴静注用キット、筋注用という異なる剤型の製剤がある場合に、如何なる形式で規格及び試験法を設定すべきであるかという検討課題などがある。

本分担研究は、薬事食品衛生審議会日本薬局方部会の「抗生物質委員会」における新規収載品目の医薬品各条の審議と併行して行われてきており、その調査研究の成果は、逐次、同委員会における審議に反映されてきた。日局収載医薬品の医薬品各条に記載が必要とされる規格項目に関して、製剤により「局外規第4部」を有効活用できる場合、製造会社に与えられた承認規格に

拠らなければならない場合、さらには、「局外規第4部」にも承認規格にも規定されておらず、新たに設定しなければならない場合があり、その対応策は品目に応じて検討することが必要であった。

上記の研究結果及び考察の項目に述べたように、多くの問題点があり、その対応策は多様であったが、第15改正薬局方に新規優先収載が予定されている79品目の抗生物質医薬品製剤の医薬品各条を作成する作業において、日本薬局方外規格書である「局外規第4部」は、最大限に有効活用し、同規格書に欠如している規格項目については、製造会社に与えられた承認規格を活用し、双方において規定されていない規格項目については、新たに規格及び試験法を設定するための検討が必要であった。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 第十五改正日本薬局方新規優先収載品目（第一次分）

【抗生物質 36 製剤】	
注射用アンピシリンナトリウム・ スルバクタムナトリウム	セフジニルカプセル セフジニル散
注射用イミペネム・ シラスタチンナトリウム	注射用セフトジジム セフテラムピボキシル散
注射用塩酸セフェピム	セフテラムピボキシル錠
注射用塩酸セフォゾプラン	注射用セフトリアキソンナトリウム
注射用塩酸セフォチアム	セフポドキシムプロキセチル錠
塩酸セフカペンピボキシル散	注射用セフメタゾールナトリウム
塩酸セフカペンピボキシル錠	注射用パニペネム・ベタミブロン
注射用塩酸バンコマイシン	注射用ピペラシリンナトリウム
クラリスロマイシン錠	ファロペネムナトリウム錠
セファクロルカプセル	シロップ用ファロペネムナトリウム
セファクロル細粒	注射用フロモキセフナトリウム
セファクロル徐放顆粒	注射用ホスホマイシンナトリウム
セファクロル徐放カプセル	リファンピシнкаプセル
注射用セファゾリンナトリウム	硫酸アルベカシン注射液
注射用セフォペラゾンナトリウム・ スルバクタムナトリウム	注射用硫酸セフピロム
セフジトレンピボキシル散	リン酸クリンダマイシン注射液
セフジトレンピボキシル錠	ロキシスロマイシン錠



表2 第十五改正日本薬局方新規優先収載品目（第二次分）

【抗生物質 43 製剤】	
注射用アズトレオナム	セファドロキシルドライシロップ
アムホテリシンB錠	セファレキシシンカプセル
アムホテリシンBシロップ	セファレキシンドライシロップ
注射用アムホテリシンB	セフィキシムカプセル
アモキシシリンカプセル	注射用セフチゾキシムナトリウム
注射用アンピシリンナトリウム	セフロキサジンドライシロップ
エリスロマイシン錠	トシル酸スルタミシリン錠
注射用塩酸イダルビシン	トブラマイシン注射液
塩酸クリンダマイシンカプセル	注射用ベンジルペニシリンカリウム
注射用塩酸スペクチノマイシン	ホスホマイシンカルシウムカプセル
注射用塩酸ドキシソルビシン	注射用マイトマイシンC
塩酸ピブメシリナム錠	ムピロシンカルシウム水和物軟膏
塩酸ミノサイクリン錠	注射用メロペネム三水和物
注射用塩酸ミノサイクリン	硫酸アミカシン注射液
塩酸リンコマイシン注射液	注射用硫酸アミカシン
吉草酸ベタメタゾン・	硫酸イセパマイシン注射液
硫酸ゲンタマイシン軟膏	硫酸ゲンタマイシン点眼液
グリセオフルピン錠	硫酸シソマイシン注射液
酢酸ミデカマイシンドライシロップ	硫酸ジベカシン点眼液
ジョサマイシン錠	注射用硫酸ストレプトマイシン
セファトリジンプロピレングリコール	注射用硫酸ペプロマイシン
ドライシロップ	ロキタマイシン錠
セファドロキシルカプセル	

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）  
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2）薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上

分担研究者 八木澤 守正 財団法人 日本抗生物質学術協議会  
常務理事

研究要旨 第14改正日本薬局方及び追補1においては、従来の「日本抗生物質医薬品基準」（「日抗基」）により規定されていた抗生物質医薬品原薬147品目が、医薬品各条を整備の上で収載された。第15改正に向けての日本薬局方作成基本方針には、「保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実」が掲げられており、新規優先収載品目として79品目の抗生物質医薬品製剤が選定された。それら、抗生物質医薬品製剤は、現在は「日本薬局方外規格第四部（抗生物質医薬品）」（「局外規第4部」）により規定されており、それら品目の日局移行において、「局外規第4部」を有効活用する方法を調査研究するとともに、問題点の明確化と対応策の検討を行った。

A. 研究目的

第15改正に向けての日局作成基本方針にある「保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実」という方針に従い、現行の「日本薬局方外医薬品規格第4部（抗生物質医薬品）」（「局外規第4部」）に規定されている抗生物質医薬品製剤のうち、汎用性の高い79品目を日局へ新規収載することが決定された。第14改正薬局方及び追補1においては、従来の「日本抗生物質医薬品基準」（「日抗基」）に規定されていた147品目の抗生物質医薬品原薬が新規収載されたが、「日抗基」の医薬品各条を有効に活用することにより、所期の目標に沿った日局への移行作業が行われた。薬事法第42条基準である「日抗基」の概念に基づいて規定されていた医薬品各条を、薬事法第41

条に規定される日局の概念に整合させる上での問題点と対応策については、平成14年度の研究報告書に記述したが、抗生物質医薬品製剤の日局への収載は、原薬の収載に比して、一層複雑な作業となることが予測された。現行の「局外規第4部」に規定される抗生物質医薬品製剤を合理的に日局へ移行することができるならば、本分担研究の主題にある“薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上”に寄与することとなるので、それら製剤の日局収載における「局外規第4部」の有効活用を調査研究するとともに、問題点を明確にして対応策を検討した。なお、本研究の成果は薬事食品衛生審議会日本薬局方部会に設置された「抗生物質委員会」における医薬品各条の原案作成作業に、逐次、活用されている。

## B. 研究方法

### B-1: 「局外規第4部」収載抗生物質医薬品製剤の医薬品各条の解析

従来、抗生物質医薬品は“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、薬事法第42条に規定される基準書である「日抗基」に、全ての原薬及び製剤が収載されていた。「局外規第4部」は「日抗基」の廃止に備えて、抗生物質医薬品製剤の規格及び試験法を公定書に残す目的で平成12年に制定された規格書であり、その条文は従来の「日抗基」を継承している。

平成14年12月末に「日抗基」が廃止され、抗生物質医薬品原薬147品目の医薬品各条は全文が日局に規定されるようになったが、「局外規第4部」に収載されている製剤の医薬品各条は「日抗基」の条文を準用する記述方式となっているので、製剤の試験に支障を来すことを避けるため、従来の「日抗基」のうち医薬品各条を除く全ての部分が「局外規第4部その2」として残されている。すなわち、「局外規第4部」は従来の「日抗基」の概念を継承する規格書であるので、抗生物質医薬品原薬の日局移行作業と同様な問題点の明確化と対応策の検討が必要である。

第15改正薬局方に新規収載予定の抗生物質医薬品製剤79品目〔表1及び表2:第十五改正日本薬局方新規優先収載品目の第一次分及び第二次分の中の抗生物質医薬品製剤を抜粋〕の医薬品各条は、全て「局外規第4部」に収載されており、それらの品目を合理的に日局に移行する作業の第一段階として「局外規第4部」の医薬品各条を解析することとした。

### B-2: 製造会社に与えられた承認規格の開示と解析

抗生物質医薬品製剤の品質規格及び試験法は「局外規第4部」及び「局外規第4部その2」に規定されているが、「局外規第4部」は従来の「日抗基」に準じた“必要最小限”の規格(ミニマム規格)を定めた規格書であり、多くの規格項目が「日抗基外規格」という概念下に、製造会社に与えられる承認規格とされており、「局外規第4部」には記載されていない。

「局外規第4部」収載の抗生物質医薬品製剤を日局に収載するに当っては、日局の医薬品各条原案作成要領に従った品質規格(フル規格)が記載されるよう整備する必要がある。「局外規第4部」に規定されていない規格項目及び試験法について、製造会社に与えられている承認規格の開示を求め、品目毎に規格設定の必要性の有無、規格値及び試験法の妥当性を検討することとした。また、日局収載品目に必要とされる規格項目が「局外規第4部」及び承認規格書の何れにも規定されていない場合には、当該品目の製造承認を有する製造会社に対して、新たに、試験に基づく規格値と試験法の提案を求めることとした。

### B-3: 規格項目の整備に関する検討

日局の医薬品各条原案作成要領に従い、新規収載予定の抗生物質医薬品製剤の規格項目を整備する作業が進められている。従来の「局外規第4部」、「局外規第4部その2」及び承認規格として規定されている規格項目は、品目毎の承認時期や製法の改善などの要因により相違している。また、「日抗基外規格」として抗生物質医薬品製剤に

一律に課されてきた規格項目があり、当該剤型の製剤の品質管理において必要とされない規格が設定されている品目も散見される。製剤の剤型に応じた適切な規格項目が設定されるべく整備することを検討した。

#### B-4：規格値設定及び試験法の妥当性の検討

従来の「日抗基」に基づく「局外規第4部」及び承認規格では、規格値の設定概念が日局の概念と異なっており、必然的に、それら規格値への適合の有無を試験する方法も異なっている。特に、医薬品の規格として最も重要と考えられる含量に関する規格が、抗生物質医薬品製剤では微生物学的定量法を第一義に設定していたために、その試験の誤差を考慮して一律に90～120%と規定されているという特殊性があるが、定量法として物理化学的な試験法を採用していても、同様な幅のある含量規格が適用されるという矛盾を含んでいる。また、製造会社における品質管理において精度が高い試験法の採用が可能であっても、従来の承認規格に規定される試験法が継続されている場合が多い。そのような規格値及び試験法を見直し、日局収載品目として妥当な規格値及び試験法を設定するため、製造会社における試験の実測値に基づく検討を行うこととした。

#### C. 研究結果

##### C-1：「局外規第4部」収載抗生物質医薬品製剤の医薬品各条の解析

「日抗基」は6次にわたる改正を経ており、平成12年の最終改正の時点では基本的

に第13改正薬局方に整合するよう整備され、規格に関する新しい概念と新しい試験法が採用された基準であったので、「日抗基」を準用した「局外規第4部」に収載されている抗生物質医薬品製剤を日局に移行する作業には、困難さは余り伴わないことと考えられた。しかしながら、「日抗基」の概念が複数の製法を許容するものであり、収載医薬品の規格については最小基準を規定し、試験には複数の試験法から適切な方法を選択することができる規定であったので、製法・規格・試験法を厳密に規定する日局の概念に整合する医薬品各条を作成するには多くの問題点が認められ、それら問題点を解決するための調査研究を行い、対応策の検討を行う必要があった。

##### 1) 「局外規第4部」は複数の製法を許容する規格書であること

「日抗基」の基本的な概念は、生物学的活性を重視するものであり、各条医薬品は生物学的に同一の活性を示す限り、その製法の詳細は問わないものであった。それ故、異なる製法により製された原薬及び製剤を試験するために、複数の試験法が設定されていた。「局外規第4部」は「日抗基」を継承した規格書であり、「日抗基」と同様に、複数の試験法から、当該製剤の物性や試験設備に適する試験法を選択して採用することが許容されていた。「局外規第4部」においては、定量法が「力価試験」として規定されているが、従来の「日抗基」の概念に基づき、微生物学的定量法である「円筒平板法」が第一義とされ、同法と併行性が確認される限りは、液体クロマトグラフ法などの物理化学的試験法を二義的に採用可能

であるとされてきた。

日局の概念においては、複数の製法に応じて複数の定量法が規定されていることは許されず、それぞれの各条医薬品について、特定の製法により製造される医薬品の品質を管理する上で、最適な定量法を特定することとされている。それ故、「局外規第4部」の有効活用にあたっては、抗生物質医薬品製剤についても、製法を特定し、複数の定量法のうちの最適な一試験法を特定する必要があった。

第14改正薬局方及び第1追補に収載された147品目の抗生物質医薬品原薬の場合にも定量法を特定する作業に時間を要したが、その結果として、液体クロマトグラフ法が86原薬、微生物学的定量法が53原薬、光学的定量法又はヨード滴定法が8原薬に設定されている。また、平成12年に改正された「局外規第4部」に収載の315製剤のうち、139製剤で液体クロマトグラフ法が採用されている。その他の物理化学的な試験法として、光学的試験法が27製剤、ヨウ素滴定法が20製剤で採用されているのに比して、液体クロマトグラフ法が高頻度に採用されており、医薬品の品質管理における同法の有用性を推測することができる。すなわち、抗生物質医薬品に関しては微生物学的定量法である「円筒平板法」が第一義とされているが、測定誤差の大きい同法よりも誤差の少ない物理化学的試験法として液体クロマトグラフ法を採用することが望ましいことを現わしている。しかしながら、微生物発酵産物として得られる天然の抗生物質では、精製工程の改良にも拘わらず、生物学的活性を有する副成分が混在する場合が多く、そのような複数成分の混合

物については物理化学的試験法により総合的な生物学的活性を測定し得ないので、測定誤差は大きくとも、微生物学的定量法を採用する必要がある。

「局外規第4部」においては、規格値の設定についても複数の製法を許容する概念に基づいており、例えば、注射剤の性状として規定されるpHの規格について、複数の製造会社の製造する複数の製剤では添加物の相違により、一定濃度の溶液とした場合にはpH幅が大きいことを考慮して、その規格値は幅広く設定されている。日局収載医薬品の規格値は、当該医薬品の品質を確保するための適切な値が厳密に設定されるべきであり、添加物の僅かな相違を考慮した幅広い規格値は見直す必要がある。

## 2) 「局外規第4部」は最小基準を規定する「日抗基」を継承していること

従来の「日抗基」の概念を継承する「局外規第4部」においては、対象とする品目が抗生物質医薬品に限定されており、基本的には微生物の培養により生産される天然抗生物質の品質確保を目的として規格項目が設定されている。すなわち、精製された医薬品としての天然抗生物質は、一般的に主成分と微量の副成分を含んでおり、患者に投与されるまでの貯蔵期間中に吸湿して、徐々に生物学的活性が低下するので、規格項目として含量と水分（又は乾燥減量）を設定して、最小限度の品質を確保することが必要であるという概念である。このような基本概念は、初期の低純度のペニシリン製剤に関して米国FDAにならって「ペニシリン基準」を制定した時点以来、55年間にわ

たつて変更されることなく継続してきている。「局外規第4部」に収載の製剤の医薬品各条には、最小で含量規定の1項目（ピマリシン軟膏、アセチルスピラマイシン錠など）、最大で7項目（注射用塩酸バンコマイシン；含量、pH、無菌性、エンドトキシン、水分、主成分含量、類縁物質）が規定されているが、経口剤及び外用剤の大部分は含量と水分（又は乾燥減量）の2項目のみが必要最小限度の規格として規定されているに過ぎない。注射剤では、原則的に、含量、pH、無菌性、エンドトキシン及び水分（又は乾燥減量）の5項目が規定されており、「局外規第4部」は、規格項目の設定においては整合性が保たれている。

「局外規第4部」では、各条医薬品の製剤試験（経口用製剤の溶出試験又は崩壊試験、含量均一性試験又は重量偏差試験及び粒度試験、注射用製剤の不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、実容量及び含量均一性試験又は重量偏差試験）は、「局外規第4部その2」にある製剤総則において規定されており、医薬品各条には個別の記載はなされていない。形式上の問題ではあるが、日局収載医薬品では、それらの製剤試験での適否が規格項目として医薬品各条に記載されているので、抗生物質医薬品製剤の日局収載に当って整備する必要がある。

医薬品の品質確保の上で必要とされる多くの規格項目が、従来の「日抗基」及び現在の「局外規第4部」には設定されておらず、それらの規格項目は、従来、「日抗基外規格」として製造会社毎に与えられる承認規格において規定されている。それ故、第15改正薬局方の医薬品各条原案作成要領に従い、必要な規格項目を整備するには、

「局外規第4部」に規定される諸項目に加えて、製造会社より承認規格の開示を求めた必要があった。また、次節に述べるように、新たな規格項目の設定が必要な場合も認められた。

#### C-2：製造会社に与えられた承認規格の開示と解析

抗生物質医薬品製剤の製造会社に与えられる承認規格には、従来「日抗基外規格」とされてきた多くの規格項目が含まれている。製剤に含有される主成分の確認、類縁物質の含量、残留溶媒、各種の製剤試験などの規格項目が該当するが、例えば、類縁物質の種類や含量が明らかになると原薬の製法や由来などを推定できる可能性があり、製造会社の知的財産権に係る微妙な問題がある。

「局外規第4部」及び「局外規第4部その2」に記載されている規格項目だけでは、抗生物質医薬品製剤を日局品目として収載するには不十分である。日局品目として要求される諸規格のうち欠如している規格項目の規格値及び試験法については、製造会社より承認規格の開示を受けて、それらの妥当性を検討の上で設定する必要がある。また、品目によっては、要求される規格項目が承認規格に含まれていない場合があり、新たに規格値と試験法の設定を検討する必要がある。

製造会社に与えられた承認規格は、従来の「日抗基外規格」の概念によるものが多く、品目毎の承認時期や製法の相違により、今日の品質確保の観点からは、必ずしも妥当ではない規格値や試験法が設定されている場合がある。それ故、日局収載に当って、

製造会社より開示される承認規格及び試験法を、そのまま受け入れることとはせず、一定の製造ロットを用いる試験における実測値の提出を受けて、規格の設定の必要性、規格値及び試験法の妥当性を検討する必要がある。

### C-3：規格項目の整備に関する検討

抗生物質医薬品製剤の日局への収載に当って必要とされる規格項目のうち、「局外規第4部」に規定のない規格項目を検討した。全ての剤型の製剤に追加しなければならない必須項目は、確認試験と製剤試験であった。確認試験に関して、従来の「日抗基」においては、

- (1) 確認された原薬から製剤を製するのであるから、製剤には確認試験を課す必要がない
- (2) 製剤には銘柄に応じて異なる添加物が含まれるので、一律の試験法を設定することは困難である
- (3) 力価試験において、標準品と比較しながら薬効成分の含量が定量できるので、当該原薬から製された製剤であることが確認される

という概念があり、その概念に準じて承認規格にも確認試験の規定がない品目も多かった。今般の日局収載の作業において、確認試験が設定されていない品目については、製造会社において新たに試験法を設定するよう依頼し、提案された試験法の妥当性を検討した。承認規格として確認試験が規定されている製剤については、日局の改訂方針に従い、従来の呈色反応を主とする特異性の低い確認法から、特異性が高い物理化学的な確認法に

改訂することを検討した。

製剤試験のうち、経口剤に係る溶出試験に関しては、現在、厚生労働省において医薬品の品質再評価の作業が進められており、多数の抗生物質医薬品について再評価結果が発表されていることを考慮する必要がある。再評価に基づく製剤毎の溶出試験法が「局外規第3部」に告示されつつあるので、日局収載に係る今回の検討から溶出試験の項目は除外した。その他の製剤試験のうち、含量の均一性の試験については、従来の「日抗基」の「製剤総則」において、「含量均一性試験」と「質量偏差試験」の何れに拠ることも許容されていたため、今日の品質確保の観点からは「含量均一性試験」を設定すべき粉末充填の注射剤、錠剤、カプセル剤についても、承認規格で「質量偏差試験」に拠ることとされている品目が多く、それらの品目について「含量均一性試験」の設定を検討した。抗生物質医薬品の特殊性の一つとして、小児に投与するための各種の剤型があることが挙げられるが、散剤に属する特殊な剤型として「細粒剤」がある。製剤試験のうち「粒度」の規定においては、剤型としては「散剤」に含まれる「細粒剤」の取扱いに留意する必要がある。その他の製剤試験（注射剤の不溶性微粒子試験など）については、従来の「日抗基」では「製剤総則」において規定されていたので、日局収載に当っては、医薬品各条に記載する作業に止めることが可能であり、「局外規第4部その2」を有効に活用することができる。

日局収載医薬品の必須項目とはされていないが、品目に応じて設定すべき規格

として純度試験のうちの「類縁物質」がある。従来の「日抗基」では、生物活性を有する類縁物質を副成分と見做して、その含量を規定する場合はあったが、一般的には類縁物質を規定せず、水分や揮発成分を除いた質量当りの力価が規格に適合する限りは、類縁物質の種類や含量を規定する必要はないという概念であった。今日の医薬品の品質管理の観点では、類縁物質を高感度に検出・定量することが可能であるので、当該医薬品の安定性を鑑みて類縁物質の種類と含量を規定すべきであるとされている。多くの抗生物質医薬品製剤には、承認規格においても類縁物質に関する規定が設定されておらず、今般の日局収載に際して類縁物質を規定すべき品目を検討し、製造会社において試験に基づく規格値と試験法の提案を受けることとした。原薬を直接小分けして製剤化するような製剤であって、原薬の規格として類縁物質が規定されている場合には、製剤に類縁物質の規定を設定する必要はないこととした。

#### C-4：規格値設定及び試験法の妥当性の検討

抗生物質医薬品製剤に係る日局医薬品各条の素案が、「局外規第4部」及び承認規格に基づいて製造会社において作成され、薬事食品衛生審議会日本薬局方部会の「抗生物質委員会」において詳細に検討されており、既に24品目の医薬品各条原案が作成されている。上述したように、規格項目は整備されてきているが、各々の規格値及び試験法の多くは従来の「日抗基」に基づく設定であり、日局の概念に適合しない

場合が多々認められた。以下に、規格項目毎に問題点と対応策を記述する。

(1) 含量規定：「局外規第4部」においては、微生物学的定量法を第一義としており、同試験法の誤差を勘案して、含有力価を一律に90~120%と規定している。抗生物質医薬品原薬の第14改正薬局方及び追補1への収載に伴い、微生物学的定量法から物理化学的定量法である液体クロマトグラフ法に変更した場合であっても、製造会社から提出される素案では、依然として含量を90~120%と規定している品目が多い。日局収載に当っては、試験実測値と安定性を勘案した適切な規格値とし、小数点第1位までの表示とすることとした。

抗生物質医薬品の特殊性として、塩型に拘わらず遊離型で力価を表示することが一般的であるので、品目によっては含量として表示される力価の基準を明確にする必要がある。製剤に含まれる薬効成分が塩型であっても、その表示は遊離型の力価とすることに留意しなければならない。特に複方製剤については、抗生物質医薬品2種の複方の場合と、抗生物質医薬品と他の医薬品との複方の場合があり、製剤の含量規定の記述法を工夫する必要がある。

(2) 製法：日局医薬品各条の素案を提出する製造会社は、主として先発品の製造会社であり、製剤に特定の添加物が加えられている場合には、製法に当該添加物が記述されていることが散見される。製法に特定の添加物が記載されていると、それ以外の添加物を含む後発品の製造を阻害することとなるので、製法には特定の添加物を規定



しないこととする。

(3) 性状：抗生物質医薬品製剤は、投与量が多いことや小児に繁用されるという特殊性があり、凍結乾燥注射剤や小児用細粒剤などが一般的である。例えば凍結乾燥注射剤の性状として“崩れやすい塊”というような、具体的な記述法を工夫する必要がある。

(4) 確認試験：確認試験法の設定に際しては、日局改正の動向に従い、特異性の低い呈色反応から特異性の高い物理化学的確認試験法の採用を促進する必要がある。抗生物質医薬品2種からなる複方製剤については、両成分の確認が必要であり、その試験法としては液体クロマトグラフ法が最適である。定量法として液体クロマトグラフ法が採用されている品目については、従来は確認試験には同試験法を採用しない傾向にあったが、複方製剤について、確認を目的とする同試験法の採用の可否を検討することが必要である。

(5) 浸透圧比：日局の原案作成方針としては、筋注製剤には浸透圧比の規格を設定することとされているが、抗生物質医薬品の場合には投与量が多いため、疼痛や組織傷害を防ぐ目的でリドカイン液などが溶解液として添付されている場合が多い。医療上は、添付溶剤に溶解した液体の浸透圧が重要であり、水又は生理食塩水に溶解した液体の浸透圧は重視されていない。そのような実態を考慮して、筋注製剤に、品質規格として一律に浸透圧比を規定すべきか否かを検討する必要がある。当該医薬品の品

質管理又は物性の特定のために浸透圧比の規格を設定するのであれば、注射用製剤の全てに規定すべきであり、筋注製剤にのみ同規格を設定する根拠が明確ではない。

(6) pH：抗生物質医薬品製剤に関する従来の承認規格では、pHを規定する意義のない製剤に関してもpH規格が設定されている場合が散見される。日局収載に際しては、設定意義がある製剤についてのみ、pHを独立の示性値として設定することとする。注射剤で、同じ“注射用〇〇〇”と表示される静注製剤と筋注製剤がある場合の条文では、例えば、静注製剤のpHを規定し、筋注製剤のpHは“ただし、筋注製剤の場合は～”という記載方式で規定することにより、剤型の違いによるpH規格値の相違に対応することが可能である。

また、複数の製造会社が製造する複数の製剤を考慮して、pH幅が2.0を超えるような幅広い規格値が設定されている場合が散見されるが、性状としてのpHは製剤の安定性や適用性（注射時の疼痛の回避など）を勘案して設定されるべきであり、製剤に応じた適切なpH幅の設定を検討する必要がある。

(7) 純度試験 (1) 溶状：抗生物質医薬品の注射用製剤の溶状の試験では、投与形態である製剤1個の全量を用いて試験する方法が一般的に行われてきている。このような試料採取法では、1ロットのうちの特定の1本のみ溶状を確認するに過ぎないこととなるので、試料の採取法を改める必要がある。試料は適当な複数の瓶から一定量を採取して試験に供することとする。

溶液が有色の場合は、従来は色調のみを判定する規定であったが、日局収載に当って、吸光度法又は比較液との比較により色の濃淡をも判定するような規定とすることが適切である。

(8) 純度試験 (2) 類縁物質：類縁物質の規格の設定は、原薬との関係及び製剤の安定性を勘案して要否を検討することとする。類縁物質の規格は一律に規定せず、製剤毎の試験結果に応じて、個々の類縁物質の量と類縁物質全体の量の双方で規定する必要がある。

再審査期間中の新薬では類縁物質の規格が知的財産に該当する可能性があることを考慮し、「別に規定する」こととして、承認規格に譲ることを許容する必要がある。

類縁物質の試験に当っては、標準品を用いない試験法を設定することとし、必要以上に標準品が消費されることを避ける必要がある。

(9) 水分・乾燥減量：錠・カプセルなどについて、承認規格では水分や乾燥減量が規定されている場合が散見されるので、その設定意義を検討し、水分が当該製剤の安定性に影響を与えるなどの、必要な場合に限り設定することとする。

(10) 製剤試験全般：従来の「局外規第4部」では、製剤試験は「局外規第4部その2」にある「製剤総則」の製剤の剤型毎に規定されていたので、医薬品各条には記載されていない。日局収載に当っては、品目毎の医薬品各条に記載することとする。

「局外規第4部その2」の製剤試験に係

る規定において、「含量均一性試験又は質量偏差試験」や「溶出試験又は崩壊試験」という2法の記述がなされており、個別の製剤に何れの試験法が課されているかは「局外規第4部」では読み取ることが出来ない。日局収載に際しては、製造企業より承認規格に規定されている各種の製剤試験に係る事項の開示を求め、日局収載医薬品の原則に従った試験法に拠るよう整備することが必要である。

(11) 製剤試験 (1) エンドトキシン：従来の「日抗基」では、全ての注射剤に関してウサギを用いる発熱性物質試験を課してきた経緯があり、平成10年の第5回改正において、第13改正薬局方の規定によるエンドトキシン試験法が適応可能な製剤については、発熱性物質試験からエンドトキシン試験に変更された。しかしながら、その規格値は従来の発熱性物質試験における投与量に基づくものであり、試験法はゲル化法のみでの検討であった。日局収載に当っては、ゲル化法・比色法・比濁法の3法での検討を行う必要がある。また、第14改正薬局方の参考情報にあるエンドトキシンの規格値の理論的な設定法（投与経路及び体重1kg当りに1時間当り投与される薬剤量から設定される）による規格値を、承認規格と比較検討し、承認規格の規格値が日局参考情報に基づいて算出される規格値に比して緩い場合には、承認規格の規格値を見直す必要がある。

(12) 製剤試験 (2) 質量偏差と含量均一性の採用区分：日局原案の作成方針に従い、凍結乾燥により製される注射剤、分包剤で

は質量偏差試験法で可とするが、粉末充填の注射剤、錠剤、カプセル剤では含量均一性試験法を規定する必要がある。

(13) 製剤試験 (3) 実容量：投与量が多い抗生物質医薬品の注射剤は、水溶性を高めて、高濃度で少量の溶液を注入することが一般的である。小容量のアンプルやバイアルから注射針を用いて溶液を採取する際に、容器の器壁やゴム栓に付着して採取しきれない溶液があることから、10%の許容範囲で過量仕込みが行われている場合が多く、実測値を詳細に検討して、製剤毎に適切な規格を設定する必要がある。

(14) 製剤試験 (4) 粒度：抗生物質医薬品製剤には小児用の特殊な剤型として「細粒」がある。「細粒」は、日局の製剤総則では「散剤」に属する剤型であるが、特殊な剤型であることを考慮して、条文に明記する必要がある。

(15) 定量法 (1) 特定試験法の採用：「局外規第4部」では、生物活性を測定する微生物学的定量法が第一義として設定されており、生物活性と併行性が確認された物理化学的試験法は、第二義として採用することが認められている。さらに、生物活性の測定や物理化学的定量においては複数の試験法が設定されている品目もあり、製造会社が適切な試験法を選択できることとされていた。既に原薬の日局収載に際して検討された事項ではあるが、今般の製剤の日局収載においても、特定の試験法を採用する原則に従い検討がなされている。日局収載医薬品として規定される試験法の妥当性に

つき、製造会社より詳細な資料の提出を求め、承認規格で厳密さを欠く事項があれば改訂を求めることとする。

(16) 定量法 (2) 標準品の使用量の低減：従来の「局外規第4部」及び承認規格に規定される試験法では標準品を0.1g用いる場合などが多かったが、第15改正日局の原案作成方針に従い、30mg以下の使用量に抑えるようにする必要がある。定量試験においては、標準品の溶液と試験品の溶液が同じ濃度で同じ液量であることが好ましいが、標準品使用量を減らすことにより、両溶液の濃度及び液量を同じにすることが不可能な場合には、相違することは構わないこととする。

(17) 定量法 (3) 試料の採取：従来の「局外規第4部」及び承認規格における試料の採取法は、製剤1個の全量を採取する場合が多かったが、製剤の個別の偏りを考慮して、試料は複数個の製剤から採取して、その一定量を試料とする必要がある。

(18) 定量法 (4) 計算式及び各種の数値：従来の「局外規第4部」及び承認規格においては、定量法の計算式の表示法が品目毎に相違していた。日局収載に際して、計算式の表示法を定型化することとする。試験法に規定する数値は、“5～7分”というような幅のある規定ではなく、“約5分”というような1点記載の表示法とすることが必要である。

(19) 定量法 (5) 液体クロマトグラフ法におけるシステムの性能及び再現性：抗生

物質医薬品については、早い時期から定量法として液体クロマトグラフ法が採用されており、「局外規第4部」及び承認規格においてはシステムの性能及び再現性の規定が設定されていない品目がある。日局収載に際して、液体クロマトグラフ法のシステムの性能及び再現性の規定を整備する必要がある。複方製剤の場合には、複数の成分についてシステムの再現性を規定する必要の有無を検討することとする。

(20) 貯法：従来の「局外規第4部」では貯法は「製剤総則」において規定されていたが、日局の形式に従い、製剤毎に医薬品各条において規定することとする。抗生物質医薬品注射剤に特殊である、プラスチック製バッグに充填された点滴静注用製剤について、貯法の記述がなされていない品目が散見されるので整備する必要がある。

(21) その他の検討すべき事項：同一名の製剤であるが、含有量が異なる製剤やキット製品の製造に供する原薬として、2種類の原薬が存在する場合がある。それらの製剤の承認規格が異なる場合に、何れの製剤の規格を基にして日局に収載するかを検討する必要がある。

#### D. 考察

第15改正薬局方作成基本方針に掲げられている、「保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実」の方針の下に、現在は「局外規第4部」に規定されている抗生物質医薬品製剤79品目が新規優先収載品目に選定された。平成14年度の本分担研究においては、抗生物質医薬品原

薬の日局収載に係る「日抗基」及び「局外規第4部」の有効活用について調査研究を行ったが、平成15年度は抗生物質医薬品製剤の日局収載に係る「局外規第4部」及び「局外規第4部その2」の有効活用について調査研究を行い、日局への収載における問題点を明確にするとともに、それら問題点への対応策を検討した。本分担研究の成果は、薬事食品衛生審議会日本薬局方部会の「抗生物質委員会」における医薬品各条の原案作成作業に直接反映されており、研究課題にある日局の質的向上に寄与していると考えられる。

本分担研究の調査・研究において明らかにされた、「局外規第4部」収載の抗生物質医薬品製剤を日局に移行するに際しての主な問題点及び解決策は以下の通りである。

全ての抗生物質医薬品製剤が「局外規第4部」に収載されており、第15改正薬局方への新規優先収載品目に選定された79品目(表1及び表2)の日局への移行作業は、当初は、比較的容易に進めることができることと考えられた。しかしながら、「局外規第4部」は従来の「日抗基」の概念を継承する規格書であり、品目毎に設定されている規格項目は最小では「含量規定」の1項目だけであり、最大でも7項目(平成10年に改正された「注射用塩酸バンコマイシン」の医薬品各条；含量、pH、無菌性、エンドトキシン、水分、主成分含量、類縁物質)であって、何れの品目も、日局収載医薬品に設定される規格項目の幾つかが欠如していた。従来の「日抗基」は医薬品として最小必要限度の“ミニマム規格”を規定する基準書であり、同基準に記載されない諸規格は「日抗基外規格」として、製造会社に