

## 〈原 著〉

# 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する 薬史学的・公衆衛生学的考察： 第8報「日本抗生物質医薬品基準」の制定と改正の経緯

八木澤守正<sup>\*1,2)</sup>, Patrick J. Foster<sup>\*3)</sup>, 黒川達夫<sup>\*1,4)</sup>

<sup>\*1)</sup> 慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座

<sup>\*2)</sup> 現所属：慶應義塾大学薬学部創薬物理化学講座

<sup>\*3)</sup> 慶應義塾大学薬学部基礎教育講座

<sup>\*4)</sup> 現所属：日本OTC医薬品協会

(2019年2月12日受付)

我が国における抗生物質医薬品は、端緒となったペニシリンが微生物の生産する天然物の混合物であったことにより、ワクチンなどと同様に生物学的製剤と見なされ、保健衛生上で特別な注意を要する医薬品として、個別の“基準品目”として取り扱われることとされた。1947年5月に制定された「ペニシリン基準」などの各種抗生物質医薬品に係る個別の基準は、1952年3月に制定された「抗菌性物質製剤基準」において統合された後に、「日本薬局方（「日局」）」の改正事項との整合や国際的な科学水準への適合などの目的により、1969年8月に「日本抗生物質医薬品基準（「日抗基」）」として近代的な基準書へと発展した。

我が国においては、「日抗基」に基づく品質管理と国家検定が、劣悪な品質の抗生物質医薬品や偽薬の流通を妨げてきており、高品質の抗生物質医薬品が製造され臨床に供給されることにより、致死的な感染症や悪性腫瘍が制御され、ひいては国民の健康が維持されてきた。日本人の平均寿命が1947年から2000年の53年間に男性が約28歳、女性が約31歳の延長が認められた要因の一つとして、高品質の抗生物質医薬品による致死的な疾患に対する治療への貢献を挙げることが出来る。

医薬品の品質規格及び試験法は、薬事法第41条に基づく「日局」において主要な規定がなされており、同法第42条に基づく「日抗基」は「日局」の改正に合わせて1982年、1990年及び1998年の3回にわたり大幅な見直しが行われてきたが、「日局」に先駆けて新しい試験法の採用も行われてきた。その一方で、1998年の「日抗基」大改正における収載原薬のうちの63%までが化学合成工程を経て製造される物質となっており、保健衛生上で特別な注意を要する医薬品として取り扱う蓋然性が無くなっていた。1999年3月には、「日抗基」収載医薬品を「日局」へ移行するという行政的な判断がなされ、2000年より移行に向けての作業が開始されたことに伴い、「日抗基」の最後の大改正が行われた。

本報においては、「日抗基」の制定に至る経緯と特徴及び4回にわたる大改正の内容を調査・解析し、我が国における抗生物質医薬品の品質管理の経緯を薬史的に詳述した。なお、本報では「日局」への統合に向けての準備作業までの著述に留め、統合作業の詳細については続報において著述することとする。

## 序 文

我が国において、抗生物質医薬品は薬事法<sup>1)</sup>の第42条に規定する“保健衛生上特別の注意を要する医薬品”であると見なされ、同法第41条に規定される「日本薬局方」(「日局」)に収載の一般医薬品とは別個に“製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設ける”ことが規定された“基準品目”として取り扱われてきた。抗生物質医薬品は、同法第43条第1項に規定される国家検定を通じて“基準”に適合する高品質の製剤のみが供給されてきたことにより、肺炎や赤痢などの致死的な感染症や悪性腫瘍に対する有効な化学療法の確立に応用されて、国民の健康維持に多大な貢献を果たしてきた。

著者らは、我が国における抗生物質医薬品の品質管理の規範とされてきた“基準”の果たしてきた役割を薬史的に解析し、公衆衛生学的な考察を加えることを目的とする調査・研究を続けており、我が国初の抗生物質医薬品であるペニシリン及び第二のストレプトマイシンの製造技術と品質管理上の知識を米国より導入した経緯<sup>2,3)</sup>並びに国産化の実態<sup>4)</sup>、1947年5月に告示の「ペニシリン基準」<sup>5)</sup>、1949年12月告示の「ストレプトマイシン基準」<sup>6)</sup>及び1950年12月告示の「クロラムフェニコール基準」<sup>7)</sup>など個別基準の制定の経緯<sup>8)</sup>並びにそれらの“基準”において課されてきた生物学的試験の意義と推移<sup>9)</sup>に関して、収集した資料の解析から得られた結果と考察を一連の報告として著述し公表してきた。

本報では、上述の個別の“基準”が「抗菌性物

質製剤基準」(「抗菌製剤基準」)<sup>10)</sup>として統合され、その後に新規に開発された抗生物質医薬品が次々と追加収載された経緯、及び、同基準内での不整合の解消と「日局」の改正への対応のために、新たに「日本抗生物質医薬品基準」(「日抗基」)<sup>11)</sup>が制定された経緯、並びに、数次にわたる「日抗基」の改正の経緯に関する調査・解析に基づく結果と考察を著述する。

## I. 材料と方法

資料の収集方法については、著者らの前報<sup>12)</sup>において詳細に記述しており、本報では重複記載を避けることとする。なお、著者の一人(MY)は財団法人日本抗生物質学術協議会(日抗学協)に勤務した1981年~2006年の間に1982年、1990年、1998年及び2000年の4回にわたる「日抗基」の改正作業に従事し、改正原案の作成に携わった。それら原案作成に資するため、抗生物質医薬品の製造(輸入)・販売企業に対して実態を調査し、改正に向けて要望の取り纏めを行ったが、それらの作業において得られた資料を、日抗学協の後継団体である公益財団法人日本感染症医薬品協会の協力を得て参照した。

従来の抗生物質医薬品の国家検定においては、国立予防衛生研究所(国立予研)所長が指定する標準抗生物質を原基として定めた特定ロットの常用標準抗生物質を用いて、被験品の物理化学的性状・安全性・生物活性(力価)を相対的に試験することが規定されていた。しかしながら、国家検定の廃止<sup>13)</sup>などに伴い、標準抗生物質が失活するなど不適切な状態となるか、又は、存在していな

い状態にある品目が多数存在しており、「日局」収載品目として必要な標準品〔現在は国立感染症研究所（国立感染研）総務部業務管理課検定係が管理〕<sup>14)</sup>が揃っていなかった。日抗学協では国立感染研に協力して、抗生物質医薬品製造企業に対して標準抗生物質に相応しい高品質の物質の製造と提供を依頼し、「日局」に収載されるべき抗生物質標準品を確保した経緯があり、その作業における諸般の資料も本報の著述の参考として用いた。

また、著者MYは日抗学協に勤務中の1991年に、著者の一人（TK）が厚生省薬務局新医薬品課の課長補佐として担当していた厚生科学研究費特別研究事業「医薬品の規制に関する国際的ハーモナイゼーションの基礎的研究」の主任研究者に任じられ、日本・米国・欧州の三極の医薬品行政当局と製薬産業界の代表の6者で設立した医薬品に係る規格及び試験法の調和のための「医薬品規制調和国际会議；International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use；ICH」に向けての資料の収集・作成等の作業に携わったが、それら資料も参照した。

さらに、著者MYは1998年12月に中央薬事審議会（中央薬審）日本薬局方調査会総合委員会の下に設置された「総合第一小委員会」の委員長補佐として抗生物質医薬品の「日抗基」より「日局」への移行作業に携わり、その準備段階として「日本薬局方外医薬品規格第四部（抗生物質医薬品）」（「局外規第四部（抗生物質医薬品）」）の制定作業及び「日抗基」の2000年の大改正作業に従事したが、それらの作業において作成・配布した資料等も参照した。

## II. 結 果

### 1. 抗生物質医薬品が“基準品目”と規定された経緯

我が国において、最初の抗生物質医薬品であったペニシリンは微生物（青カビ *Penicillium*

*chrysogenum*）の生産物であり、当初の製剤が低純度の混合物であったことにより、1946年当時の「薬事法」<sup>15)</sup>の第26条第2項に規定する「保健衛生上特に必要ありと認むる医薬品」であると見なされて、ワクチンなどの生物学的製剤や血液製剤と同様に「性状品質の適正を図る為必要なる命令を発する」べき医薬品、すなわち“基準品目”，として取り扱われることとなり、1947年5月に「ペニシリン基準」<sup>5)</sup>が制定された。そのような行政上の施策は、連合国軍最高司令官総司令部（General Headquarters, the Supreme Commander for the Allied Power; GHQ/SCAP）の公衆衛生福祉局（Public Health & Welfare Section; PHW）の局長であった Crawford F. Sams 軍医大佐の意向<sup>16)</sup>によるところが大きく、米国保健福祉省食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）がペニシリンの品質規格を米国薬局方（Pharmacopoeia of the United States of America, USP）とは別個の基準である「米国FDAペニシリン検定規則」<sup>17)</sup>として制定した経緯を踏襲したこととなった。

抗生物質医薬品は特定の微生物に対する抗菌力を“力価（potency）”として表示していたが、この“力価”という用語は、本来は“抗体価”や“ウイルス価”というような生物学的な活性を示す概念に基づいており、一般医薬品の表示に用いられる化学的な質量（重量）という概念と相違していた。初期のペニシリンの力価は、黄色ブドウ球菌の発育を阻止する抗菌活性を希釈法により検定し、オックスフォード単位として表示していた。オックスフォード単位の1単位は“試験物質をブイヨン培地50mLに溶かした時に、黄色ブドウ球菌検定株の発育を完全阻止するに要する最小量”と定義されていたが、英国では黄色ブドウ球菌 Heatley 株、米国では Wood 株を用いていたのに対し、我が国では東京帝国大学医学部衛生学教室で継代されていた寺島株を用いていた。しかしながら、寺島株は英米の検定株に比してペニシリン感

受性が低く、寺島株で算出した1単位は英米の検定株を用いると3~5単位に相当するという、微生物学的に特有な菌株特異性の現象が認められたこともペニシリンが“基準品目”と規定された要因の一つであった。

また、初期のペニシリンは構造が類似するF, G, K, X及びジヒドロFなどの複数成分の混合物であり、各々の成分の抗菌活性が異なる上に、製造ロット毎に各成分の含有比率が異なっていた。さらに、当時の精製法や乾燥法は未熟であり、生産菌の培養に用いた培地成分の混入や水分の残留が多く、有効成分の含量は10%に満たないような状況<sup>4)</sup>であった。それ故に最終製品の重量当たりの力価はロット毎に相違しており、定められた試験法により標準品との比較によって力価を検定する必要があった。当初の「ペニシリン基準」には、そのような低品質のペニシリン製品を検定し、臨床の現場に供給することを可能とするような緩やかな品質規格<sup>8)</sup>が設定されていた。

「ペニシリン基準」の制定においては、FDAから予防衛生研究所（後に国立予研に改称）に分与されたベンジルペニシリンナトリウムの結晶（1mg中に1,667単位を含有）を標準品として指定し、その結晶を標準として作製した常用標準品（特定ロットのペニシリンカルシウム粉末；国内の製造所に配布）を用いて、製造ロット毎のペニシリンの重量mg当たりの含有単位を相対的に算出する検定法が考案<sup>18)</sup>された。考案された種々の検定法には希釈法以外に重層法や拡散法があったが、拡散法の一つである円筒平板法が最も精度が高く再現性に優れる検定法として国家検定に採用された。

検定に用いる平板は、肉エキス・ペプトン・食塩・寒天を含む培地を滅菌しpH調整後にガラス製ペトリ皿（直径約9cm）に約20mLずつ分注して水平に固めて作成する。この平板上に、FDAより分与された黄色ブドウ球菌FDA209P株（ATCC

6538P）のブイヨン培地中16~24時間（37°C）培養液を温めた寒天溶液で50倍に希釈した菌液4mLを一様に拡げて固める。得られた平板上の半径25~28mmの円周上に等間隔となるように4個のステンレス製円筒を配置して、その相対する2個の円筒中に高濃度標準溶液及び低濃度標準溶液を等量ずつ注入し、他の相対する2個の円筒中に高濃度試料溶液及び低濃度試料溶液を注入する。そのように調製した円筒平板を32~37°Cで16~20時間培養し、形成された試験菌の発育阻止円の直径をノギス等の適当な用具を用いて、少なくとも0.25mmの差が確認できる精度で測定する。円筒中の抗生物質の濃度と形成される阻止円の直径との間には一定の関係があるので、阻止円の直径から試験溶液中の抗生物質の濃度を算出することが出来るが、一つの試料に5枚の寒天平板を用いた場合の標準誤差は通常7.4%であり最大で13%であったと報告<sup>18)</sup>されている。

かくして、ペニシリンは、製造ロット毎に含有成分比率が異なり、混入する不純物の質も量も変動する医薬品であり、その生物活性としての抗菌力は天然物を組成成分とする検定用培地上に特定の試験菌株を培養し、特定の標準品との厳密な比較により検定する必要があるため、試験法の詳細を規定する特定の“基準”を制定する対象と定められたのであり、ペニシリンに続いて我が国の臨床に導入された全ての抗生物質医薬品が“基準品目”として取り扱われてきたのである。

## 2. 「日抗基」の制定に至る経緯

### 1) 個別の基準による品質規格及び試験法の規定

1948年7月に「薬事法」が改正<sup>19)</sup>され、抗生物質医薬品は第32条において「ペニシリン、ストレプトマイシン並びにその他の抗菌性物質又はこれらの製剤、生物学的製剤その他厚生大臣の指定する製剤は、厚生大臣の定める最小含量若しくは最小包装単位に関する基準又は厚生大臣の定めるそ

の他の基準に適合する」ことと規定され、その規定に基づいて1949年12月に「ストレプトマイシン基準」が制定され、1950年12月には「ジヒドロストレプトマイシン基準」及び「クロラムフェニコール基準」が制定された。初期のストレプトマイシンも精製方法が未熟であったために不純物の混入が多く、純度は40%以下<sup>3)</sup>であり、特にヒスタミン様の血圧降下物質の混入を検出するための生物学的試験を課す必要<sup>9)</sup>があった。しかしながら、ジヒドロストレプトマイシンはストレプトマイシンを酸化白金触媒下で還元して得られる化学合成品であり、基準に記載の結晶ジヒドロストレプトマイシン硫酸塩の力価が725 (力価) /mg以上という規格値は、純度として90%以上であることを規定していたのである。また、クロラムフェニコールは既に化学的な全合成による製造工程が確立<sup>20)</sup>されていたので、白色～黄白色の結晶として供給されており、その純度は基準において900 $\mu$ g (力価) /mg以上と規定されていた。この時点で、それらの2品目を一般医薬品と同様に取り扱うことも論議されたが、ジヒドロストレプトマイシンはストレプトマイシンと同様な力価測定法を用いるという理由により、またクロラムフェニコールは発酵法による製造も想定されたために“基準品目”として取り扱われることとなり、個別の基準によって品質規格及び試験法が規定されることとなった。

## 2) 個別の基準の「抗菌製剤基準」への統合

第六改正「日局」<sup>21)</sup>が1951年3月に告示され、薬事法第32条に規定する抗菌性物質としてペニシリン原薬9成分(混合物の3種の塩の無定形粉末、混合物の3種の塩の結晶及びベンジルペニシリンの3種の塩の結晶)、ストレプトマイシン原薬3成分(塩酸塩、塩酸塩の塩化カルシウム複塩及び硫酸塩)及びクロラムフェニコール原薬の合計13品目が収載された。しかしながら、その各条

の記載事項は起源、性状、確認試験、貯法及び有効期間、常用量に限られており、品質規格及び試験法に関しては「本品は、別に定めるペニシリン基準に適合しなければならない」という記載形式となっており、「ペニシリン基準」等の個別の基準に準拠することとされていた。このような、個別の基準に準拠する形式は、第六改正「日局」が従来のドイツ薬局方に準拠したものからUSPを参照したものに変更<sup>22)</sup>されたことに基づいており、例えば1947年4月に告示された第13改正USP (U.S.P. XIII) のペニシリンカルシウムの各条<sup>23)</sup>の中に“*It complies with the requirements of the Federal Food & Drug Administration*”との記述があり、品質規格及び試験法はFDAの「ペニシリン検定規則」<sup>17)</sup>に準拠すると規定されていたことと整合していた。

前報<sup>20)</sup>に著述したように、クロルテトラサイクリン(オーレオマイシン)やオキシテトラサイクリン(テラマイシン)が米国から輸入され、我が国で発見されたコリスチンが国内開発されるなど抗生物質医薬品の品目数が増加したことに伴い、従来の個別の基準を纏めて綴った「抗菌製剤基準」<sup>10)</sup>が1952年3月に制定された。1954年2月に改正された同基準には、表1に示すように、15成分の41原薬が収載されていたが、そのうちの29原薬(70.7%)は微生物の培養で得られる天然物がそのまま医薬品として用いられるものであった。「抗菌製剤基準」は毎年改定を重ねており、ルーズリーフバインダー型の基準綴りは各条の一部改正や追加・削除に対して、該当ページの差し替えにより容易に対応できたが、各条医薬品の掲載順(コード番号)は基準が作成(許可又は製造承認)された日付順であり、同基準に精通していない者には照合が難しいものであった。また、同基準は従来の個別の基準を纏めて綴っただけであったので、各条医薬品の規格の設定には普遍的な原則は無く、試験法の統一も図られておらず、

表1. 「抗菌性物質製剤基準」及び「日本抗生物質医薬品基準」収載品目の推移

告示年月	基準書	成分数* <sup>1</sup>	原薬数* <sup>2</sup>	天然物(比率)* <sup>3</sup>
1954年2月	「抗菌製剤基準」改定版	15	41	29(70.7%)
1969年4月	「抗菌製剤基準」最終版	63	125	73(58.4%)
1969年8月	「日抗基」制定時	62	121	69(57.0%)
1974年3月	「日抗基」一部改正	77	127	68(53.5%)
1982年6月	「日抗基」第一次大改正	108	144	64(44.4%)
1990年3月	「日抗基」第二次大改正	134	170	68(40.0%)
1998年8月	「日抗基」第三次大改正	142	174	65(37.4%)

\*1 成分数:生物活性を示す本質(遊離酸又は遊離塩基)〔「日抗基」の“類”〕を計数

\*2 原薬数:同一成分の異なる塩型,エステル誘導体などを個別の原薬として計数

\*3 天然物:化学合成工程(塩型の変換を除く)を経ていない原薬

「日局」との整合性を保つには難点が多かった。1969年4月に告示された「抗菌製剤基準」最終版の収載品目は63成分の125原薬にまで増加していたが、天然物は73原薬(58.4%)であり、その構成比率は低下していた。

### 3) 「日抗基」の制定とその特徴

1960年8月に「薬事法」が再び改正<sup>1)</sup>されて、第42条に「厚生大臣は、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、中央薬事審議会の意見を聞いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設ける」ことが規定された。同改正においては、第41条に「厚生大臣は、医薬品の性状及び品質の適正をはかるため、中央薬事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」ことが規定されており、抗生物質医薬品の行政上の取扱いは、「日局」とは別個の「薬事法42条に拠る「基準品目」」であるとされたのである。この薬事法の改正に対応した第七改正「日局」が1961年4月に告示<sup>24)</sup>されたが、科学技術の進歩に応じた新しい試験法や規格設定の考え方が多数取り入れられていた。

抗生物質医薬品の品質管理に係る「抗菌製剤基準」について、第七改正「日局」の構成理念及び形式と整合するような改正が求められ、厚生大臣の諮問に応じて中央薬審抗菌性物質製剤調査会に設置された全面改正委員会では1963年に改正原案を完成した。しかしながら、同原案は厚生大臣への答申に至らず、新たに抜本的な改正理念に基づく基準原案が作成・審議されたが、その経緯について1969年8月に告示された「日抗基」の“まえがき”に概ね以下のような記述<sup>25)</sup>がなされている。すなわち、

当時の我が国は経済の高度成長期であり、医薬品業界においても貿易の拡大と共に目覚ましい技術革新と開発意欲を招来しており、新規抗生物質が多数出現し、抗生物質相互の配合薬剤等が続出した状況にあり、新旧両基準の交代時期の判断が難しい時期にあった。一方、科学技術の発展・向上は抗生物質の試験や規格に著しい影響を与えていたため、「抗菌製剤基準」を形式的な改正のみに留めることに異論があり、上述の改正原案は中央薬審の答申には至らなかった。全面改正委員

会は1967年4月より新たな検討を開始し、基準の名称を「日本抗生物質医薬品基準」と仮称して76回の会合を重ねて新たな改正原案を作成した。同原案は1968年12月に抗菌性物質製剤調査会及び特別部会において審議され、1969年3月の中央薬審を経て厚生大臣に答申され、同年8月に「日抗基」が告示された。

「日抗基」は品質確保のための重要かつ普遍的な項目のみを規定する最小基準 (minimum requirements) として制定されており、個別の原薬及び製剤に係る特定の規格及び試験法は製造 (輸入) 企業に対して個別に通知される承認事項として規定されていた。制定された「日抗基」の構成は、序文、厚生省告示、まえがき、総則、製剤総則、医薬品各条総則、医薬品各条 (単方及び複方)、一般試験法及び一般試験法附表の章立てがなされており、「日局」との整合が図られていた。特に、「抗菌製剤基準」では品目ごとに規定・記述されていた試験法が整理され、収載品目全般に共通の“一般試験法”として纏められたことが大きな変更であり、従来は品目ごとに記述されていた標準品は一般試験法附表として一括表示された。その一方で、「日抗基」の章立てには「日局」には設定されていない“医薬品各条総則”という特別な章が設定されていたが、この相違は、従来、抗生物質医薬品は生物活性 (作用) が重視されており、作用を示す基本的化学構造が同一の成分であって、塩型やエステル型が異なる複数の物質が“類”という概念で取り纏められてきたことに起因する。「医薬品各条総則」には、“類”として纏められる抗生物質の起源、包含される医薬品の範囲、力価の表示法、標準品の含有力価が規定されていた。

“類”には原薬と製剤の双方が含まれており、例えば“クロラムフェニコール類”にはクロラムフェニコール塩基及び塩並びにステアリン酸エステルやパルミチン酸エステルなどの原薬7品目

と、それらの原薬から製される注射剤・経口剤・外用剤合せて26製剤が含まれていた。さらに、「日抗基」では作用と化学構造が類似する複数の“類”が“系”という概念で取り纏められており、例えば“テトラサイクリン系”には“オキシテトラサイクリン類”、“クロルテトラサイクリン類”、“テトラサイクリン類”、“デメチルクロルテトラサイクリン類”及び“メタサイクリン類”の5類が取り纏められ、それらの類に属する原薬と製剤が記載されていた。

医薬品各条総則の各類 (系) の収載配列は、各抗生物質をその基本的化学構造に基づいて分類した“類”と“系”の分類名の五十音順に従っていた。「日局」収載の医薬品の場合は、塩型やエステル型が異なる物質は個別の各条医薬品として五十音順に記載されている原則に対して、抗生物質医薬品は作用を示す本質を重視して“類”や“系”に取り纏めて収載しており、これは、「ペニシリン基準」を端緒とする個別の基準の概念を踏襲した「日抗基」独自の収載方法であった。例えば、「日局」においては“塩酸テトラサイクリン”はア行の名称、“テトラサイクリン”はタ行の名称として別々に収載されるが、「日抗基」においては共に“テトラサイクリン類”の医薬品として纏めて収載されるという相違があったのである。

一方、「日抗基」に収載されている抗生物質医薬品の多くは繁用されており、「日局」に収載する必要があったが、我が国では同一医薬品に関して複数の法規による規定を設けることは馴染まず、1981年に告示された第十改正「日局」<sup>26)</sup> までは主要な抗生物質医薬品の原薬のみを“本品は日本抗生物質医薬品基準の〇〇〇の条に適合する”という形式で収載し、当該医薬品の規格及び試験法の規定は「日抗基」に準じていた。1986年に告示された第十一改正「日局」<sup>27)</sup> の改正作業に際して、繁用されている抗生物質医薬品の製剤を収載することが検討されたが、日抗学協を通じての調査に対

して先発銘柄品目を製造（輸入）・販売する製薬企業からは、「日局」収載に伴って後発一般名品目と同一の取扱いとなることを拒否する意向が伝えられ、「日抗基」による規定の継続を希望する意見が多かった。また、「日局」改正作業においては、抗生物質医薬品の急速な発展に対応して、可能な限り多数の繁用品目の収載を目指し、日抗学協を通じて製造（輸入）・販売企業に対して追加収載を希望する品目の調査が実施された。その結果、新たに19品目の収載希望があり、第十改正「日局」に既収載の51品目と合せて、抗生物質医薬品原薬70品目が第十一改正「日局」収載品目とされた。

### 3. 数次にわたる「日抗基」の改正の経緯

#### 1) 1974年の大幅な一部改正

1970年代を迎えてからの抗生物質医薬品の発展は目覚ましく、「日抗基」制定後の5年間に18品目の原薬とそれらの原薬から製される製剤の基準が「日抗基追補」の形式で新たに追加された。一方、「日抗基」制定の1年8か月後に第八改正「日局」が公布<sup>28)</sup>され、「日局」と「日抗基」の間に新たな不整合が生じたことから、それら不整合の是正と試験検査技術の向上への対応を目的として、1972年8月から「日抗基」の一部改正作業が開始された。1974年3月には、それらの追補を統合し、既に使命を終えた330品目余りの基準を削除する大幅な一部改正<sup>29,30)</sup>が行われた。その結果、「日抗基」は7つの系に属する35類の63原薬と系に属さない42類の64原薬とを合わせた77類の127原薬、及びそれらの原薬から製される単方及び複方の製剤の合計551品目を収載する基準書となった。特に、セファロスポリンC系（後にセフェム系に改称）が2類から5類、テトラサイクリン系が5類から7類、ペニシリン系が8類から15類へと増加し、化学合成工程を経て製造される抗生物質医薬品の構成比率が高くなったことが特徴的であった。

#### 2) 1982年の第一次大改正の経緯

1974年の「日抗基」一部改正の後は、ペニシリン系とセフェム系の半合成抗生物質を中心とする25品目の原薬とそれらの原薬から製する製剤が追加収載され、その一方では1976年4月に第九改正「日局」が告示<sup>31)</sup>されており、試験検査技術の向上に対応する必要が生じたことから、厚生省薬務局では1979年11月に「日抗基」改正小委員会を設置した。改正小委員会では、進行中であった「日局」第十改正の作業要領に準じて、その理念、形式、表現、用語の統一に留意し、規格、試験等も可能な限り揃えるための努力を払いながら改正原案を作成した。例えば、従来は規定の方法以外は認められていなかった製剤の力価試験について、規定の方法以上の正確さと精密さがあれば規定外の方法を用いることが可能であると改正することにより、第十改正「日局」<sup>26)</sup>との整合化が図られた。

その一方で、抗生物質医薬品に独自の概念と原則は基準全体を通して整合が保たれるように配慮がなされた。例えば、抗生物質医薬品に独自の“力価”に関しては、医薬品各条総則における個別の医薬品の力価表示法と標準品の力価表示について統一的な見直しが行なわれ、標準品が力価の表示法として示されている本質と異なる場合（塩型の違いなど）には標準品の化学式を括弧付けで示すこととし、標準品の力価の表示には必要に応じて乾燥条件を記載することにより試験実施上の混乱を回避する改正が行われた。この「日抗基」の基本概念に関わる標準品の改正原案の作成は、本報の著者の一人（MY）が担当し、医薬品各条総則に記載されている力価や常用標準抗生物質の定義を見直すことにより、全体的に“類”及び“系”としての取扱いに不整合が無いように改正された。

しかしながら、改正小委員会においては、本報の著者MYが提唱した“アミノグリコシド系”、



“マクロライド系”及び“ペプチド系”などの体系化の合意に達せず，“カナマイシン系”や“ゲンタマイシン系”などの11の系に属する66類の88原薬と“系”に属さない42類の56原薬を合せて144品目の原薬と、それらの原薬から製される単方及び複方の製剤の合計528品目を収載する原案となっており、収載医薬品の体系化に関しては不十分なものであった。「日抗基」は「日局」と共に、薬学教育における医薬品の品質規格・品質管理に係る教科書的な側面も有するようになっており、抗生物質医薬品の分類・体系化が中途半端な状態で改正原案が作成されたことには異論が強く、次回の大改正において完璧な体系化を図ることが本報の著者MYに託された。

1982年6月に告示<sup>32)</sup>された改正「日抗基」（「日抗基1982」）では、同一のセフェム母核を有し同母核の3位と7位に結合する側鎖が異なる21類のセフェム系の原薬を的確に区別するための確認試験として、「日局」では採用されていない核磁気共鳴スペクトル測定法（<sup>1</sup>H-NMRに限定）を採用する独自の改正が行われた。また、力価の測定法の一義とされていた円筒平板法などの微生物学的試験法について、感度及び精度が同等もしくはそれ以上であると認められる化学的な代替試験法として信頼性の高い液体クロマトグラフ法を積極的に採用することとし、セフェム系5品目など8品目の原薬とそれらの原薬から製される製剤の力価試験法として高速液体クロマトグラフ法を用いる定量法が採用された。さらに、従来の「日抗基」では無菌製剤に供する原薬に対して一律に課されていた“無菌”の規格について、製剤化の段階で濾過滅菌などの無菌化工程を経る場合には原薬の無菌性を規定しない合理化が行われた。それに加えて、画期的な改正ではないが、抗生物質医薬品を製造し品質管理を行う現場において極めて大きな省力化と誤認の回避が可能となる改正として、「日抗基」と「日局」の一般試験法に関わる整合性

が図られた。すなわち、同じ目的の試験でありながら、試液・試薬に濃度やpHなどの僅かな相違がある場合には、試験の精度や再現性に影響がない限りは、同一の試液・試薬を用いることが可能となるような改正がなされたのである。

### 3) 1990年の第二次大改正の経緯

「日抗基1982」の大改正が完了した時点で、「日抗基」の大改正の間隔についての論議がなされた。近年の医薬品に関する試験検査技術の発展は極めて急速であり、国内外における新規抗生物質医薬品の開発が極めて活発である状況を鑑みると、10年という長い間隔で「日抗基」の大改正を行うことでは、社会の要望への対応が遅れるだけではなく、作業量は膨大となり品目間の整合性の保持などの細かな対応が難しくなることが懸念された。また、「日局」が、医薬品のめざましい発展と試験法の急速な進歩などに対応し時代に即応したものとするため、1976年の第九改正より5年ごとに改正することとされたことも考慮されて、「日抗基」も「日局」の改正に合わせて5年ごとに大改正を行う必要があると判断された。

1986年3月に第十一改正「日局」<sup>27)</sup>が公布されたが、厚生省薬務局では上述の判断に基づいて1987年9月に「日抗基改正検討会」を設置し、科学技術の進歩等を踏まえて「日抗基」の見直しを行うこととした。同検討会は国立予研抗生物質部長が座長となり、委員には同部抗生物質検定室長、国立衛生試験所（国立衛試）生物化学部室長、財団法人日本公定書協会事務局長、日抗学協常務理事（著者MY）、明治薬科大学生化学講座教授、東京薬科大学微生物学講座教授、社団法人東京医薬品工業協会薬事法規委員会代表（三共）、大阪医薬品協会技術研究委員会代表（塩野義製薬）の8名が参画して改正に向けての検討が進められた。なお、同検討会の運営は厚生省薬務局生物製剤課の課長・課長補佐・基準係長及び同課技官が担当

したが、会議に提出される検討事項は1986年10月に日抗学協に設置した「日抗基改正研究班」(国立予研抗生物質部及び国立衛試生物化学部並びに日抗学協事務局及び会員23社より構成)が、抗生物質関係の製造会社63社に対するアンケート調査により集約した要望事項に基づいて、国内外の諸公定書との整合性などを解析した上で取捨選択した課題を中心として設定された。

同検討会は、1989年8月までの2年間に10回開催されたが、その間に実施した2回のアンケート調査(対象は後発医薬品製造・販売会社を含む100社余り)の結果を解析し、改正範囲の検討と改正案の作成を行った。一方、先に組織された研究班は基準改正の作業部会として改正案作成に必要な試験を実施し、国内外の製造会社への問い合わせや「日局」との整合性の検討などの作業を行った。検討会と作業部会の協調下に進められた改正原案の作成という形態は、1947年に「ペニシリン基準」が制定されて以来、官・学の二者により行われてきた基準制定の慣習が改められ、官・学・産の三者の協力を軸とした初めての基準制定であったが、抗生物質医薬品の製造・輸入・販売と貯蔵・臨床使用の実情を反映し、それら全ての段階における品質管理に適し、時代に即応した基準が制定される基盤となった。

また、同検討会が作成した改正案が中央薬審抗生物質製剤調査会及び特別部会での審議を経て中央薬審常任部会の審議に掛けられるまでの間に、日抗学協の主権による改正に関する説明会が開催され、製造会社関係のみならず、都道府県で抗生物質医薬品の製造を監視する部署の担当官や、「日局」や「日抗基」を利用する機会が多い病院薬剤師会の関連部門などに対しても基準改正案の広報が行なわれた。

改正案は、1989年12月20日に中央薬審常任部会で審議可決され厚生大臣に答申された後に、法令上の文言の審査を経て1990年3月31日に告示

された<sup>33,34)</sup>が、セフェム系を中心とする34原薬とそれら原薬から製される製剤が収載される一方で、既に使命を終え臨床使用頻度が減り、製造が中止されている原薬とそれら原薬から製される単方・複方の製剤の合計90品目が削除され、収載品目数は531品目(134成分の170原薬、単方製剤330品目、複方製剤31品目)の基準書となった。天然物の構成比は更に減少し、全原薬の40%に相当する68原薬となっていた(表1)。

この「日抗基」の1990年大改正の概要については、厚生省薬務局生物製剤課で検討会の運営を担当した課長補佐が業界誌に解説文<sup>35)</sup>を寄稿しているが、特に注目すべき改正点は以下の事項である。

#### (1) “系”と“類”の見直し

「日抗基」に特徴的である“系”と“類”に関しては、1982年の大改正までは不統一であった分類体系の見直しを行ない、抗生物質の化学構造に拠る分類を基盤とする分類体系とした。その結果、12の系に属する116類の149原薬と、何れの系にも属さない18類の21原薬を合せて134類の170原薬が合理的に分類された。この分類体系の構築に当たっては、「日抗基1982」の改正後の論議に従い、本報の著者MYが国内外の抗生物質研究者と論議を重ねて原案を作成<sup>12)</sup>した。

最も大きな見直しを行ったのはマクロライド系抗生物質であり、「日抗基1982」では個別の“類”又は“系”とされていた14員環マクロライド母核を有するエリスロマイシン類及びオレアンドマイシン類と16員環マクロライド母核を有するキサマイシン類、ジョキサマイシン類、スピラマイシン系、ミデカマイシン類を纏めて新たに“マクロライド系”を設定した。同系には、1982年6月以後に収載された酢酸ミデカマイシン類及びロキタマイシン類を加え、既に製造中止されていたプロピオン酸マリドマイシン類は削除した。

また、新たに設定した“アミノグリコシド系”

は、従来のカナマイシン系、ゲンタマイシン系、シソマイシン類、ストレプトマイシン系、パロモマイシン類、フラジオマイシン類及びリボスタマイシン類と、1982年6月以後に収載されたアストロマイシン類、ネチルマイシン類及びイセパマイシン類を纏めて1つの“系”とした。新たに設定した“ポリエンマクロライド系”には、従来は個別に取扱われていたアムホテリシンB類、トリコマイシン類、ナイスタチン類、ピマリシン類及びペンタマイシン類を纏めて1つの“系”とした。

新たに設定した“ペプチド系”には、従来は個別に扱われていたアクチノマイシンD類、エンラマイシン類、カプレオマイシン類、グラミジジン類、グラミジジンS類、コリスチン類、バイオマイシン類、バシトラシン類及びポリミキシンB類と1982年6月以後に収載されたエンビオマイシン類及びシクロスポリン類を纏めて1つの“系”とした。この“ペプチド系”だけは他の系と異なり、化学構造的にはペプチド構造という共通性を有するが、同系に属する各々の“類”の抗生物質医薬品の生物活性は、抗腫瘍性、抗結核菌性、抗グラム陽性菌性又は抗グラム陰性菌性と多岐にわたっていた。

## (2) 標準品の改正

「日抗基」においては、その総則第9項において“標準品には、標準抗生物質と常用標準抗生物質とがあり”と規定されていた。標準抗生物質は“一定の物理化学的性状及び一定の生物学的作用を有するように調整された物質であって、常用標準抗生物質の力価を定めるために用いる”ものであると規定されていた。常用標準抗生物質については、“その力価は、標準抗生物質と比較して定める”ことと、“医薬品の力価を定めるために用いる”ことが規定されており、「日抗基」の常用標準抗生物質が「日局」の標準品に該当した。しかしながら、「日局」には「日抗基」の標準抗生物質

に該当する標準品は規定されていなかった。

抗生物質医薬品の力価検定は、標準抗生物質と比較して力価を定めた常用標準抗生物質を対照として試験品の力価を測定するのであるが、「日抗基1982」で規定されていた標準抗生物質のうち安定性、純度あるいは入手可能性の観点から変更することが適切であると判断された品目につき改正を行った。標準抗生物質は変更すべきではないとの意見があったが、既存の標準抗生物質の中で不安定であるか低純度もしくは入手困難である標準品は、恒常性において問題があると判断して、新たな標準抗生物質を規定することとし、その検討は本報の著者MYが担当した。

特に、天然物で類似成分の混合物であるキタサマイシンとスピラマイシン（及び誘導体のアセチルスピラマイシン）の標準抗生物質は混合物であったために、一定の物理化学的性状及び一定の生物学的作用を有するように製することが困難であり問題とされていたので、各種の物理化学的試験を経て、それら混合物の主成分であるロイコマイシンA<sub>5</sub>とスピラマイシンI（及びアセチルスピラマイシンI）に変更した。

また、従来の標準コリスチンはリン酸コリスチンAであったが、その製造には特別な工程が必要であり恒常的な入手が難しいと判断されたため、入手が容易である硫酸コリスチンAの特定ロットを標準コリスチンとすることとした。標準ストレプトマイシン及び標準ベンジルペニシリンは、国際標準品と整合性を保つため、従来の塩酸ストレプトマイシン塩化カルシウム及びベンジルペニシリンナトリウムから硫酸ストレプトマイシン及びベンジルペニシリンカリウムに変更することとした。それらの、新規の標準抗生物質の力価は、現存している標準抗生物質又は常用標準抗生物質と比較して定めた。

さらに、力価試験として高速液体クロマトグラフ法が広く採用されたことに伴い、液体クロマト

グラフ法に適した常用標準抗生物質への変更または追加を行った。標準品の変更または追加は、適切かつ適正であることが求められており、その変更等によって国内外に不要な混乱を招くことがないように、意見の集約と周知徹底を図りながら実施した。

### (3) 毒性物質試験の削除

毒性物質試験は、1947年5月に制定された「ペニシリン基準」以来、全ての抗生物質医薬品製剤の製造に用いられる原薬と全ての注射用抗生物質製剤に課されてきた安全性試験であり、それら原薬及び製剤に含まれる未知の毒性物質をマウスへの投与による試験において検出する目的で規定<sup>9)</sup>されていた。毒性物質試験は、「ペニシリン基準」作成の标本となった米国FDAの「ペニシリン検定規則」に規定<sup>17,36)</sup>されて以来、FDAにおいても抗生物質医薬品原薬と注射用製剤に製造ロットごとの試験を課していたが、製造技術上の改良により高純度の抗生物質医薬品が製造されるようになったと判断されたことと、毒性物質試験で不適合とされたロットが無いという実績に基づいて、FDAでは公聴会を経て1985年5月に毒性物質試験を削除<sup>37)</sup>した。

1982年の「日抗基」の改正以後も新規に基準収載される品目が急増しており、1985年6月の時点で収載原薬数は157品目に達していたが、そのうちの約45%に相当する71品目の全量又は一部が米国より輸入されていた状況において、米国FDAが削除した毒性物質試験を我が国で課し続けるならば、米国よりの輸入品に対する非関税障壁と見做される可能性が高いという懸念が提起され、我が国において抗生物質医薬品に係る毒性物質試験が真に必要な試験であるか問われることとなった。

我が国においても、動物愛護の精神から、不必要な試験のために動物を用いることの是非が論じられており、1947年頃の純度3.6%という低品質

の無定形の混合物であったペニシリンに課されていた毒性物質試験を、近年の純度90%以上の抗生物質医薬品に課す必要があるかを検討するために厚生行政科学研究班が組織され、日抗学協（著者MYが主任研究者）と国立予研抗生物質部（部長が分担研究者）及び抗生物質製造に関わる主要21社の製造管理部門担当者が協力して詳細な検討を行ない、その検討成果<sup>38)</sup>を報告したが、その主要な論点は以下の通りであった。

毒性物質試験法は感度に関するバリデーションがなされておらず安全性試験としての信頼性に乏しい試験法ではあるが、同試験を削除するに際しては、同試験の対象である医薬品の安全性を担保する状況を確認する必要があった。第一に、過去10年間における同試験の成績の解析では、国家検定が行われた100品目以上の製剤の約5万ロットにおいて毒性物質試験不適合ロットは皆無であり、製薬企業における自家試験の約9万ロットにおいても不適合ロットは皆無であった。第二に、代表的な抗生物質医薬品18品目（ベンジルペニシリンカリウム、スルベニシリンナトリウム、セファロチンナトリウム、セファゾリンナトリウム、セファレキシン、硫酸カナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸ストレプトマイシン、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸ドキシサイクリン、キタサマイシン、塩酸リンコマイシン、クロラムフェニコール、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、リファンピシン、アムホテリシンB、マイトマイシンC、硫酸プレオマイシン）について、各々の基準収載の初期から1985年までの間の製造法と精製法の改善と品質規格の推移を詳細に解析したところ、不純物の混入を最小限に抑える工程上の著しい進展を認めた。第三に、「日抗基」で規定される確認試験、力価試験、発熱性物質試験や性状、pH、吸光度、旋光度、含湿度、重金属含量などの規格試験及び“日抗基外規格”と呼ばれる類縁物質や残留溶媒等の承認事項を確認するた

めの試験など、毒性物質試験以外に多数の試験が行われており、毒性物質に限らず、何らかの異物が対象医薬品に混入する可能性が著しく低くなっていることを認めた。第四に、対象医薬品は製造（輸入）承認時に製造工程に関して厳しい審査を受けており、承認後の製造はGMPによる製造工程の管理が行われているので、予期しない毒性物質が混入する可能性は著しく低くなっていることが認められたことを論じた。

「日抗基」の1990年大改正作業においては、同研究班の報告に基づき、抗生物質医薬品に係る毒性物質試験を削除したが、同試験は「日局」記載の医薬品のうちの抗生物質医薬品にのみ課されていた試験であり、同試験の削除は他の「日局」記載品目に影響は与えなかった。

#### (4) ヒスタミン試験の対象品目の見直し

ヒスタミン試験は、初期のストレプトマイシンの製造工程において、培地中のヒスタジンが脱炭酸反応によりヒスタミンに変化し、そのヒスタミンが精製工程において除去されずストレプトマイシン製剤に残存し、その製剤が投与される患者が混在するヒスタミンによる副作用として血圧降下を呈する可能性があること懸念されて設定された試験<sup>9)</sup>である。

試験に供した動物の中で、ネコが最もヒスタミン感受性が高く、0.01~0.2 $\mu$ g/kgのヒスタミンにより用量相関的な血圧降下を呈するので、試験には体重2.5kg以上のネコが用いられるが、ネコは実験動物として繁殖・飼育されておらず、世界的な動物愛護運動においても、医薬品の安全性試験にネコを用いることに対する反対が大きいことから、ヒスタミン試験の対象品目についての見直しを行った。その結果、ヒスタミン試験が課されていた品目のうち27品目について、製造工程において合成または半合成の工程を経ることや自家試験実績及び輸出元の米国において同試験が課され

ていないこと、又は、注射剤が製造中止となっているなどの理由により同試験の対象から外すこととした。

一方、最初にヒスタミン試験を課した米国FDAにおける同試験対象品目選定の基準を知るため、FDAの抗生物質検定の責任者であるDr. Adorjan Aszalosに問い合わせ（1985年11月25日付）を行った折に得た回答では、FDAのCode of Federal Regulations (CFR)において“Depressor substances test”の対象とする品目を定める明確な基準は存在しないとのことであった。それ故、米国と日本の何れにおいてもヒスタミン試験の対象となった品目は一定のルールに従ってはならず、品目ごとの検討によりヒスタミン試験の対象から削除することが可能であると判断<sup>39)</sup>された結果に基づいて除外することに問題はないと考えられた。「日局」記載品目のうち、ヒスタミン試験が課されている医薬品は抗生物質医薬品のうちの限られた品目のみであり、同試験の対象品目の見直しは他の「日局」記載医薬品に影響は与えなかった。

#### (5) 規定の試験法に代る方法の採用

抗生物質医薬品は、ワクチンや抗毒素などの生物学的製剤と同様に、化合物としての質量よりも生物学的な活性を主眼点して取扱われており、力価という表示がなされてきた。力価を生物学的に測定するには、試験に供する被験生物の生理学的条件を厳密に制御することが必須であるので、試験法は細部にわたって詳細に規定されており、「日抗基」に規定されている力価試験法の細部を変更することは許されていなかった。一方、「日局」においては、試験法は常に進歩するものであるという概念に基づき、通則第30項において“規定する試験法に代る方法で、それが規定の方法以上の正確さと精密さがある場合は、その方法を用いることができる”と規定しており、「日抗基」と「日局」の最も大きな相違点の一つであった。機器分析技

術の進展に伴い、感度と精度が改善され自動化が可能な新しい試験法が採用されれば、品質管理の効率化と製造工程の省力化が期待されるため、抗生物質医薬品に関しても新しい試験法の採用が可能となるような基準改正が求められていた。

1990年の「日抗基」の大改正においては、総則の第6項として「日局」の通則第30項と同じ規定を加えて、規定する試験法に代る方法の採用が可能とした。そのような改正を行った最大の理由は、多くの品目において、従来の微生物学的な力価試験法から高速液体クロマトグラフ法に変更することにより、短時間で誤差の少ない正確な定量が行なえることが製造企業より提起され、それら提起された全品目について国立予研において追試験を行ない、高速液体クロマトグラフ法の優位性を認めたことであった。高速液体クロマトグラフ法を採用する場合、機種、カラム、担体、溶出液の種類・液量・流速、操作温度などについて、唯一の方法・条件を定めることは不可能であり、試験を行う施設において正確さと精密さを確保するのに最も適した方法・条件を採用することが必要であるので、規定する試験法に代る方法の採用が可能としたのである。

#### (6) その他の改正

「日抗基」の1990年の大改正においては、毒性物質試験の削除やヒスタミン試験対象品目の見直しなどの大幅な改正の他にも抗生物質医薬品の品質管理を適切に行う上で有用な改正<sup>35)</sup>を行った。

形式上の改正ではあったが、従来は医薬品各条総則と医薬品各条が分かれて掲載されていたので、一つの抗生物質医薬品を調べる場合に、起原(由来、製法)、同一の力価で示される各条医薬品の範囲、力価の表示法、標準品の力価などの規定と構造式は各条総則を参照する必要がある、原薬の性状、確認試験、規格、力価試験等は医薬品各条の規定を参照する必要があった。同改正におい

て医薬品各条総則と医薬品各条を統合したことにより、一つの“類”に属する抗生物質医薬品の全ての事項が纏めて記載されていることとなり、基準書の複数個所を調べることによる見落としや見間違いが生じ難くなった。

原薬の性状に関しては、溶解性は水、エタノール、エーテルの3溶媒に対する溶解性を必須の記載事項とし、その他は試験において原薬を直接溶解する溶媒のみを記載することにより不必要な有機溶媒の使用を回避し、抗腫瘍性抗生物質の“におい”に関する規定を削除することにより試験実施者の健康被害を回避する配慮がなされた。

原薬の確認試験として赤外吸収スペクトル法は適切であるので、新たに21原薬を対象に加えたことにより57原薬が対象となった。試験に供する原薬が常用標準品と同一化合物である39原薬については原則としてスペクトルを比較することとし、塩型などが異なる18原薬は単品で測定したスペクトル上の構造を特定できる特徴的な吸収の波数を降順で記載するように規定した。

従来は、注射剤や点眼剤などの無菌製剤を製するために用いられる原薬は無菌であることが規定されていたが、近年の無菌製剤の製造工程を勘案して、無菌性は製剤において担保することとし、原薬たる医薬品の無菌の規定を削除した。この削除により、製造工程における原薬取扱いの自由度が増加した。

一般試験法に規定されていた“生菌数試験法”は外用の軟膏剤、パスタ剤、液剤に課されていた“生菌数”の規格に関する限度試験であり、それらの製剤には無菌性は求められてはいないが、劣悪な環境下で不潔な材料を用いて製された製剤を排除する目的の試験であった。しかしながら、許容範囲とされていた1g又は1mL当り50個以下の生菌数という規格には科学的な根拠がなく、また、混入する雑菌の種類が特定されていないことから、試験の目的と試験結果の判断について今日

的に明確な説明が行なえる試験ではなかった。さらに、抗生物質医薬品以外の軟膏剤やパスタ剤などに生菌数に関する規定はなく、抗炎症薬と抗生物質医薬品との配合剤等の場合に矛盾が生じていた。“生菌数試験”の目的が、それら外用剤の製造所の環境の清浄度の管理であるならば、医薬品製造所の環境に関してGMPが既に実施されている状況において同試験は不要であると判断され、それら外用剤から“生菌数”の規格を削除し、一般試験法から“生菌数試験法”を削除した。

一般試験法の“無菌試験法”については、従来は抗生物質医薬品を培地中に直接加えて培養して混入菌の生育を検出する“直接法”が第一法とされており、抗生物質医薬品の溶液をメンブランフィルターを通過させて混入菌をフィルター上に捕捉し、フィルターを洗浄して抗生物質の影響を除いた上で培養して混入菌の生育を検出する“メンブランフィルター法”<sup>40)</sup>は第二法とされていた。代表的なメンブランフィルターはニトロセルロース製のものであり、抗生物質医薬品のうちの多くが非特異的に吸着し、界面活性剤を含有する洗浄液で洗浄しても吸着した抗生物質が溶離せず、フィルター上に捕捉された混入菌の生育に影響すると考えられていたために、同法は第二法とされていた。しかしながら、近年、メンブランフィルターはポリカーボネートなど非特異的な吸着が起きにくい材質のものを使用されるようになっており、ニトロセルロース製のフィルターを用いる場合でも確実な吸着試験を行って適応可能であると判断される医薬品が多いことが確かめられたので“メンブランフィルター法”を第一法とし、抗生物質を培地中に直接加える“直接法”は“メンブランフィルター法”が適用不能な場合に限って採用される第二法とすることとした。

一般試験法の“力価試験法”の“円筒平板法”においては、従来の内径約90mmのペトリ皿を用いる方法に加えて、角形の大型皿の使用が可能で

あるように改正した。さらに、寒天平板の上に円筒を立てる代わりに寒天平板の平板器底に到達する円形の穿孔を施した穿孔寒天平板の使用<sup>41,42)</sup>が可能となる改正を行い、従来のペトリ皿とステンレス製円筒を用いる試験法では実現不可能であった自動化が可能となった。

液体クロマトグラフ法（高速液体クロマトグラフ法）は、単一成分又は構成成分が明確である抗生物質医薬品の力価試験、含量試験又は類縁物質試験に用いることができる有用な試験法であり、今般の改正以前に既に35原薬とそれら原薬から製される42製剤に適用されていた。今般の改正においても同法を積極的に採用し、新たに26原薬とそれら原薬から製される41製剤の試験法として採用した。その結果、改正された「日抗基1990」においては、61原薬とそれらの原薬から製される単方及び複方の83製剤の試験に液体クロマトグラフ法が採用された。

#### 4) 1998年の第三次大改正の経緯

1990年の「日抗基」大改正の翌年3月に第十二改正「日局」<sup>43)</sup>が制定された。我が国の医薬品関連法規における整合性の保持の観点から、「日局」の改正に伴う「日抗基」の見直しが必要と考えられ、日抗学協では、1993年2月より「日抗基」の次回の大改正に向けて準備を開始した。しかしながら、1994年7月に厚生省薬務局の改組が行われ、従来は新医薬品課が管掌していた「日抗基」は、安全課が管掌していた「日局」と共に同局に新設の研究開発振興課（研開課）に移管されたため、1995年に予定されていた「日抗基」大改正に向けての作業は予定より遅れることとなった。

厚生省研開課では、1994年12月に「日抗基研究班」〔班長：水野左敏国立感染研生物活性物質部（抗生物質部から改称）部長〕を設置したが、同研究班では抗生物質医薬品製造（輸入）・販売に関わる製薬企業に対して2回にわたるアンケート

調査を行い、改正要望事項の取り纏めを行なった。日抗学協はアンケートの実務（調査票作成・発送・集計、「日局」等との照合など）を担当し、同研究班で検討を重ねて作成された改正原案は、1995年3月より1997年6月までの間に中央薬審に設置された抗菌性物質製剤調査会で6回の審議が行われた。なお、新規の試験法の採用や規格値の改正などに関しては、当該医薬品に関わる製薬企業における試験成績に基づいて採否を審議した。「日抗基」改正原案の審議は、1997年7月に再び改組された厚生省の医薬安全局審査管理課に設置された抗菌性医薬品規格検討小委員会に引き継がれ、同小委員会において3回の審議が行われた後に、新医薬品第四調査会及び医薬品特別部会の審議を経て常任部会に上程され、審議可決の後に厚生大臣に答申された。このような経緯で改正され、1998年8月に告示された「日抗基1998」<sup>44)</sup>は、総則36項、製剤総則18条、医薬品各条（単方460条、複方29条）、一般試験法37法、付表から構成される基準書となったが、以下に記述するような特徴<sup>45,46)</sup>があった。

#### (1) 総則及び製剤総則における改正

1996年3月に制定された第十三改正「日局」<sup>47)</sup>においては、主な計量単位、濃度、温度に関する記載を対比する記号と併せて国際単位系（SI単位系）と整合が図られたことに従い、「日抗基1998」においても計量単位をSI単位系による表記とし、N（規定）、mmHg（水銀柱ミリメートル）などの非SI単位をSI単位に改めるとともに、単位表記全般を「日局」で使用されているものに整合させた。また、「日局」の改正に従い、“正確さ及び精密さ”と表現されていたものを“真度及び精度”との表現に改めた。「日抗基」で採用している医薬品の名称が「日局」で採用している一般的名称（Japanese Accepted Names for pharmaceuticals; JAN）と異なるものや、参考として表示されてい

る化学構造式の描画法が相違するもの（例えばマクロライド系抗生物質エリスロマイシンの構造式が鏡面異性体として左右が逆転）など、不整合が認められていた諸事項を「日局」に整合させた。また、製剤に関しては、「日抗基」で規定されている“粒剤”と“散剤”の区分と「日局」で規定されている“顆粒剤”と“散剤”の区分が整合しておらず、それぞれの規定に応じて目のサイズが異なる節を用いる煩雑さを解消する必要があった。それらの「日局」との不整合は、「日抗基」の独自性とは認められず、「日抗基1998」大改正において一括して整合を図った。

#### (2) 一般試験法に関わる改正

一般試験法ではエンドトキシン試験法、含量均一試験法、製剤の粒度の試験法、注射剤の不溶性微粒子試験法、溶出試験法などを制定し、崩壊試験法、含湿度試験法（乾燥減量試験法、水分測定法）、無菌試験法などを改正した。液体クロマトグラフ法は内標準法を優先しない方法に改め、シンメトリー係数などの新規概念を導入し、19原薬及び26製剤の力価試験法として追加採用した。

ウサギを用いる発熱性物質試験法については、動物愛護の観点から対象品目の見直しを行い、原薬と注射用製剤の双方に試験が課されている38原薬について、製剤で発熱性物質の混在を試験すれば十分であるとの判断に基づき、原薬における規定を削除した。また、発熱性物質試験法に代えてエンドトキシン試験法を適用できることとした改正に伴い、52原薬と注射剤61製剤の合計113品目にエンドトキシン試験法を適用した。同試験法は1988年10月に告示された第十一改正「日局追補」<sup>48)</sup>の一般試験法において新たに制定され、リムルス試験のゲル化法が収載されたが、同試験法が適用された各条医薬品は「注射用水」のみであった。一方、「日抗基」においては、1995年6月に追加収載<sup>49)</sup>された塩酸セフェピム原薬及び製



剤の注射用塩酸セフェピムの各条中にエンドトキシン試験法が規定されており、注射用水以外で同試験法が適用された最初の医薬品であった。抗生物質医薬品、特にペニシリン系及びセフェム系などの $\beta$ -ラクタム系化合物の中で胆汁排泄型の物質は、発熱性物質試験においてウサギに体重1kg当り数十mgという大量を投与すると、腸内細菌叢の変化をきたして激しい下痢症状を呈する<sup>50)</sup>ことが多く、試験の遂行が難しいために、発熱性物質試験に代えてエンドトキシン試験の採用が望ましかったのである。その後、第十三改正「日局」においてゲル化法に加えて比濁法及び比色法が収載された。しかしながら、実際に同試験法が注射剤の試験に適用され始めたのは2001年3月に制定の第十四改正「日局」<sup>51)</sup>からであった。「日抗基1998」のエンドトキシン試験法においては、「日局」に従って、ゲル化法の他に新たに比色法及び比濁法の二つの方法を追加したが、判定についてはゲル化法を最優先とした。

「日抗基」独自の一般試験法であるヒスタミン試験法は、ネコを用いる試験であり、試験に用いるネコの入手が一層困難になっている状況下に、対象品目を必要最小限に絞ることが必要であった。特に、1990年に日本・米国・欧州の三極の医薬品行政当局と製薬産業界の代表の6者で設立したICHにおいて医薬品に係る規格及び試験法の国際調和が進められており、「日局」に規定されおらず「日抗基」においてのみ規定されているネコを用いるヒスタミン試験法は、国際協調の難しい試験法であることが懸念された。既に、「日抗基1990」大改正において27品目をヒスタミン試験対象から除外していたが、「日抗基1998」の改正原案の作成段階で、製造工程において非水溶媒系の処理工程を経る5原薬から製する製剤を対象から除外した。さらに、原薬と注射用製剤の双方に試験が課されている18品目について、ヒスタミン様物質は原薬の製造工程においてのみ混入する

可能性があるとの判断に基づき、原薬において混入の無いことを担保すれば十分であるとする考えが採用され、製剤は試験対象から除外することとした。

### (3) 各条医薬品に関わる改正

セフェム系抗生物質医薬品の原薬43品目には、共通化学構造であるセフェム母核の3位と7位に結合する置換基の相違を検出するため、確認試験として、既に「日抗基1982」の一般試験法として採用されている「核磁気共鳴スペクトル測定法」(<sup>1</sup>Hのみ)を適用した。同測定法は、第十二改正「日局」の一般試験法に採用されていながらも同測定法を適用した各条医薬品は存在しておらず、同測定法の適用に関しては「日抗基」が「日局」に先行していた。また、確認試験として特異性が低い呈色反応が規定されていた29原薬については同試験を削除し、そのうちの13原薬については赤外吸収スペクトル法、1原薬については吸収スペクトル法などの特異性が高い方法を規定した。一方、試験を行う者の安全性を考慮し、「性状」として特異的な“におい”を有さない74原薬、“におい”及び“味”を有さない24原薬及び“味”を有さない5原薬について、それらの「性状」の規定にある“におい”及び“味”の項目を削除した。

その他、水分が「含湿度」として規定されていた111原薬及び160製剤を「水分」の規定に、53原薬及び85製剤を「乾燥減量」の規定に改正し、11製剤では含湿度規格を削除した。抗生物質医薬品では、初期の無定形ペニシリンが吸湿性であり、湿度に対して不安定であったことにより、水分は安定性に関与する不純物と考えられていたため“含湿度”として厳しく規定されてきており、“含湿度試験法”の中には“乾燥減量試験法”と“水分定量法”の二法が設けられていた。しかしながら、医薬品の中には結晶水を含むものや、製剤化の段階で加湿されるものもあり、品目ごとに見直しを

行なって“水分”又は“乾燥減量”を明確に区別して規定することが要望されていた。また、経時安定性試験により湿度に対する安定性が確認された抗生物質医薬品製剤に関しては、含湿度規格を削除することが提案されていた。「日抗基1998」大改正において、長年にわたって抗生物質医薬品の特異概念とされてきた“含湿度”が現在の科学水準に沿う概念の下に整理されたのである。

このように、「日抗基1998」は他項目にわたり根本的な大改正を経て制定されたが、その原案作成に際して日抗学協を通じて抗生物質医薬品の製造（輸入）・販売に携わる製薬企業から、国内外の実状と「日抗基」の条項中で改正すべき項目についての意見と要望を聴取し、現行の「日局」との整合性に多大な配慮がなされていた。しかしながら、そのような大改正の中においても、抗生物質医薬品の本来の概念である“生物活性を示す本質”を取り扱う基準書としての性質は維持されており、「日抗基1998」は高水準の抗生物質医薬品の品質管理を行うに適した完成された基準書となっていた。

なお、「日抗基1998」では、製造・輸入の実績がなく将来も予定のない91品目（16原薬とその16製剤、個別の56製剤、個別の複方3製剤）の医薬品各条を削除し、改正された「日抗基」は1998年8月3日に告示<sup>44~46)</sup>された。日抗学協では、この「日抗基」の第三次改正の主旨と主要な改正点を周知するため、1998年8月に厚生省医薬安全局審査管理課長、同課専門官、抗菌性医薬品規格検討小委員会座長（感染研生物活性物質部長）及び同小委員会委員（同研究所抗生物質製剤室長）を演者とする改正説明会を開催した。同説明会には、抗生物質医薬品の品質を監督する官公庁及び製薬諸団体と抗生物質医薬品の製造・輸入に関わる企業の関係者約200名が参加した結果、「日抗基1998」の改正主旨と改正諸点が周知徹底された。

#### 4. 「日抗基」の「日局」への統合に向けての準備

「日抗基1998」が告示された時点で、既に第十三改正「日局」の第一追補が告示されており、第二追補の取り纏めが行われていた。1998年12月に開催された中央薬審日本薬局方調査会総合委員会において、第十四改正「日局」の制定時に「日抗基」を「日局」に統合する基本方針が提示された。抗生物質医薬品の「日抗基」より「日局」への移行作業を担当する「総合第一小委員会」の設置が決定され、同小委員会は1999年3月より調査と移行作業を開始<sup>52)</sup>した。1999年7月に開催された中央薬審日本薬局方部会において第十四改正「日局」作成基本方針案が再検討されたが、既に作業が始まっていた「日抗基」の「日局」への統合が承認され、作業の進展が促された。

#### 1) 局外規第四部の創設

厚生省医薬安全局では、抗生物質医薬品は製造技術及び品質管理の上から、薬事法第42条の「保健衛生上特別の注意を要する医薬品」と規定する蓋然性が既に無くなり、むしろ、臨床使用の状況に鑑みると、薬事法第41条に規定される「広く繁用される医薬品」と考えることが妥当であるとの行政判断がなされたことに伴い、1999年9月以後に承認の抗生物質医薬品は、新たに「日抗基」に収載しないこととした。

しかしながら、抗生物質医薬品は広く繁用される“重要な”医薬品であることから、何らかの公的規格は必要であると判断され、その受け皿が模索されたが、1997年6月に制定されていた「日本薬局方外医薬品規格（「局外規」）1997」が「日局」を補完する位置付けにあることから、「局外規」に第四部を設けて、新たに承認される抗生物質医薬品の公的規格を収載することが決定された。「局外規第四部（抗生物質医薬品）」は1999年9月に創設され、医薬安全局長名で通知<sup>53)</sup>されたが、近年の抗生物質医薬品の品質向上及び関連する科学

技術等の進展に鑑み、抗生物質医薬品に係る公的規格を順次掲載することとしたものであるとの創設主旨が伝えられていた。

「局外規第四部（抗生物質医薬品）」では、通則及び一般試験法について、当分の間は「日抗基1998」の総則、製剤総則及び一般試験法を準用することとし、各条の規定及び試験法並びに常用標準抗生物質等も同様に準用することとした。

## 2) 「日抗基2000」の制定と製剤の取扱い

「日抗基1998」には、142成分の174原薬及びそれら原薬から製される単方及び複方の314製剤の合計488品目の抗生物質医薬品を収載していたが、それら全品目を一括して第十四改正「日局」に移行することは不可能であった。上述したように、第十一改正「日局」の制定時に、繁用されている抗生物質医薬品製剤を収載することが試みられたが、先発品目の優位性が損なわれるとの理由で収載が見送られており、「日局」には抗生物質医薬品原薬のみが「日抗基」を準用する形式で収載されていた。

「日抗基」は、その英名が“Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan”とされているように、抗生物質医薬品の有効性と安全性を担保するのに必要な品質を保つための最小限度の規格と試験法を規定する基準書であり、個別の原薬及び製剤には製造（輸入）・販売に係わる承認事項の中に“日抗基外規格”と称される規格が定められており、それらの承認事項は製造（輸入）・販売会社にとっては他社に知られたくない知的財産とされていた。一方、「日局」の各条には当該医薬品に関する全ての規格と試験法が記載されており、各条の記載事項に適合する医薬品は“日本薬局方収載医薬品（局方品）”として取り扱われることとされていた。「日抗基」の規定がミニマム規格であると表現するならば、「日局」の規定はフル規格であると表現することが相応しく、抗生物質医薬品

は「日抗基」に規定されるミニマム規格と“日抗基外規格”の双方を合せることにより、「日局」と同等のフル規格となるのであった。

「日抗基」収載医薬品の「日局」への移行に際しては、最初に抗生物質医薬品製剤318品目を「日抗基」から削除する作業が行われ、その結果として2000年7月12日に告示された「日抗基2000」<sup>54)</sup>は総則、製剤総則、一般試験法、一般試験法別表及び抗生物質医薬品原薬の各条（各条総則・各条）から成る基準書であった。「日抗基」から削除された抗生物質医薬品製剤の中の311品目は、同日に発出された厚生省医薬安全局長通知<sup>55)</sup>により「局外規第四部（抗生物質医薬品）」に収載された。なお、日抗学協では「日抗基2000」及び改正された「局外規第四部（抗生物質医薬品）」を合本として刊行<sup>56)</sup>し、それらの改正内容の周知徹底を図った。

医薬品の製造（輸入）・販売に関する承認申請を行う上で参照された「医薬品製造指針2001」<sup>57)</sup>には、申請における「抗生物質医薬品の留意事項」として“抗生物質を含有する医薬品は一部の例外を除き、すべて該当する規格基準がある”ことが記述されており、“申請する医薬品について規格基準のないもの場合は基準原案添付が無ければならない”と規定されていた。さらに、“原薬の基準原案は日抗基又は局外規に、製剤の基準原案は局外規に収載される”との記述があり、「日抗基」と「局外規第四部（抗生物質医薬品）」の関係が説明されていた。それに続けて、規格及び試験方法を設定するには“日抗基に収載された抗生物質医薬品（原薬）については、日抗基に定められた規格は必ず満たしていなければならないが、更に基準に定められた規格以外にも規格が必要な場合には「日抗基○○○に適合するほか以下のとおり」としてその規格を設定すること”との記述があり、製剤に関しては“「局外規○○○に適合するほか以下のとおり」としてその規格を設定する”

との記述がなされており、一般に“承認事項”と称されていた“日抗基外規格”及び“局外規外規格”の設定について明確な説明がなされていた。

「日抗基2000」の制定後は、総合第一小委員会により抗生物質医薬品の「日局」への移行作業が進められ、第十三改正「日局」において「日抗基」を準用する形式で収載されていた108品目の抗生物質医薬品原薬の中の105品目は、2001年3月に告示された第十四改正「日局」<sup>51)</sup>に47品目がフル規格の形式、58品目が「日抗基」を準用する形式で収載された。それに加えて、1991年以後に承認された新規の抗生物質医薬品原薬18品目がミニマム規格の形式で新たに「日局」に収載された。さらに、2002年12月に告示された第十四改正「日局」第一追補<sup>58)</sup>において、「日抗基」より73品目の抗生物質医薬品原薬がフル規格形式で移行収載され、残されていた7品目が「局外規第四部（抗生物質医薬品）」に移されたことにより、「日抗基」には収載品目が無くなり、「日抗基」は廃止<sup>59)</sup>された。

### III. 考 察

1947年5月の「ペニシリン基準」の告示以後、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”として、その品質規格と試験法に係る個別の基準が定められてきた。それら個別の基準は、1952年3月制定の「抗菌製剤基準」として1本の基準に纏められ、さらに、「日局」との整合性や科学技術の進展への適合を目的として、1969年3月に「日抗基」が制定された。1970年代から1990年代にかけての抗生物質医薬品の発展<sup>12)</sup>は著しいものがあり、「日抗基」は、従来の天然物主流の収載品目から半合成品目が主流へと変貌し、新規の化学構造と生物活性を有する医薬品が続々と収載されたことと、数次にわたる「日局」の改正との整合性を保つために、1982年、1990年、1998年の3回の大改正が行われた。

抗生物質医薬品は、薬事工業生産動態統計調査<sup>60)</sup>によると1980年に8,143億円の生産金額に達し、全医薬品生産金額に対する構成比23.4%で第1位を占めていたが、その生産金額と構成比は漸減傾向を示し、1995年には4,515億円で10%以下の構成比となり、2015年には2,188億円で3.2%の構成比となっていた。しかしながら、抗生物質医薬品の対象疾患は生命に危険が及ぶ感染症や悪性腫瘍であることから、繁用されており重要な医薬品であるとの判断がなされていて、「日局」に収載されるべき医薬品であることが論じられていた。実際に、1947年の日本人の平均寿命が男性50.06歳、女性53.96歳であったものが、2000年には男性77.72歳、女性84.60歳に達した要因の一つとして、高品質の抗生物質医薬品による感染症及び悪性腫瘍という致命的な疾患の治療の成果を挙げることが出来る。

そのような論議を受けて、2000年には「日抗基」と「日局」との統合に向けての整理が行われ、抗生物質医薬品は2002年12月の「日抗基」の廃止をもって薬事法第42条に規定される“基準品目”から同法第41条に規定される“局方品”へと変貌したのであるが、その統合の方針決定には以下のような契機があった。すなわち、「ペニシリン基準」の制定が米国FDAの「ペニシリン検定規則」への追随であったと同様に、「日抗基」の廃止は米国FDAによる抗生物質医薬品の認証制度の廃止への追随であったと考えられている。米国においては、新薬の承認の遅延などに関してFDAの業務改善を求める要望に応じて連邦食品・医薬品・化粧品法（Federal Food, Drug and Cosmetic Act）を改正するPublic Law 105-115-Food and Drug Administration Modernization Act of 1997が成立し、米国保健福祉省は1998年5月12日付けのFederal Register 26066及び26127において、21 CFRのPart 430~460に記載されている抗生物質医薬品の認証（certification）に係る全ての規定

を一括削除することを Final Rule として告示した。この告示により、1945年より50年余りにわたって行われてきたFDAによる抗生物質医薬品の認証制度は廃止されたが、21CFRに記載されていた各々の抗生物質医薬品の品質規格及び試験法は米国薬局方—国民医薬品集 (United States Pharmacopeia-National Formulary; USP-NF) に掲載されることとなった。米国において、21CFRに基づいていた抗生物質医薬品の品質規格がUSPにより規定されることとなったことに伴い、我が国においても抗生物質医薬品の品質規格を「日抗基」で規定していることの是非が検討され、「日抗基」を「日局」に統合する気運が高まったのである。

本報では、「ペニシリン基準」の制定から「日抗基」の「日局」への統合に向けての準備までを記述したが、実際の統合作業には予想以上の多数の課題があり、それらの課題の解決には多方面にわたる多大な努力が必要であった。そのような統合作業を本報に含めることは不適切であると判断されたので、統合作業に関する記述は次報に譲ることとし、本報には統合準備段階までの経緯の解析と考察を著述することとした。

## 謝辞

本報の著述に関わる慶應義塾大学薬学部長金澤秀子博士 (創薬物理化学講座教授) の奨励に深甚の謝意を表す。また、「日抗基」の数次にわたる改正における、当時の国立予防衛生研究所抗生物質部水野左敏部長及び高橋佐喜子室長並びに国立医薬品食品衛生研究所大阪支所薬品試験部谷本剛室長 (後に同志社女子大学薬学部医療薬学科医薬品分析学教授、現在は一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団大阪事業所長) の多大な指導・協力に感謝する。

## 利益相反

申告すべきものなし

## 引用文献

- 1) 薬事法。昭和35年8月10日法律第145号。  
[https://www.gaiki.net/lib/old/yak\\_law145.html](https://www.gaiki.net/lib/old/yak_law145.html)  
(参照19-01-09)
- 2) Yagisawa M, Foster JP, Kurokawa T: Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan: Part 3-Introduction of technology and knowledge in the production process and quality control of penicillin from the United States of America. 薬史学雑誌 2016; 51 (1): 18–28.
- 3) Yagisawa M, Foster JP, Kurokawa T: Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan: Part 5-Introduction of technology and knowledge on streptomycin production from the United States of America. Jpn. J. Antibiot. 2016; 69 (4): 235–56.
- 4) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫: 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史学的・公衆衛生学的考察: 第2報 ペニシリン及びストレプトマイシンの国産化の達成。薬史学雑誌 2015; 50 (2): 131–42.
- 5) ペニシリン基準。昭和22年5月1日; 厚生省予防局。ペニシリン 1947; 1 (3): 181–2.
- 6) ストレプトマイシン基準。昭和24年12月20日厚生省告示第275号; 官報第6882号。<http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2963425/4?tocOpened=1> [省略された「次のよう」]: J. Antibiot. 1950; 3 (2): 147–50.]
- 7) クロラムフェニコール基準。昭和25年12月16日厚生省告示第302号; 官報第7181号。<http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2963728/4?tocOpened=1> [省略された「次のよう」]: J. Antibiot. 1951; 4 (1): 62–4]
- 8) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫: 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史学的・公衆衛生学的考察: 第4報 個別の抗生物質医薬品の基準制定の経緯。Jpn. J. Antibiot. 2016; 69 (4): 221–34.

- 9) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫: 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生学的考察: 第6報 抗生物質医薬品に課された生物学的試験. *Jpn. J. Antibiot.* 2018; 71 (2): 51–69.
- 10) 抗菌性物質製剤基準. 昭和27年3月8日厚生省告示第49号; 官報第7549号. <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2964102?tocOpened=1> [省略された「次のよう」: 財団法人日本抗生物質学術協議会刊行バインダー]
- 11) 「日本抗生物質医薬品基準」制定. 昭和44年8月11日厚生省告示第275号.
- 12) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫: 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生学的考察: 第1報 抗生物質医薬品の発展. *薬史学雑誌* 2015; 50 (2): 119–30.
- 13) 抗生物質医薬品のうち注射剤に係る検査命令の実施について. 昭和60年3月20日薬生第47号 (各都道府県衛生主管部局長あて厚生省薬務局生物製剤・監視指導課長連名通知). [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00ta7041&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta7041&dataType=1&pageNo=1) (参照 18-12-01)
- 14) 抗生物質標準品の交付. 日本薬局方標準品のうち抗生物質にかかる製品交付について. NIID 国立感染症研究所ホームページ. 別表: 抗生物質標準品交付リスト. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/antibiotics/1567-atibiotics.html> (参照 19-01-11)
- 15) 薬事法. 昭和18年3月11日法律第48号; 官報第4847号. <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2961352/1?tocOpened=1> (参照 18-11-27)
- 16) Laboratory Activities; Standardization of Penicillin. P. 14, *Weekly Bulletin; for period 20 January to 26 January 1946. General Headquarters Supreme Commander for the Allied Powers. Public Health and Welfare Section.* <http://www.rekishow.org/GHQ-PHW/pdf/wb4601.pdf> (参照 18-11-27)
- 17) 資料: 米国FDA ペニシリン検定規則 (上), (下); 1946年10月17日附 *Federal Register* 掲載. ペニシリン 1947; 1 (2): 112–4, 同 1 (3): 175–8.
- 18) 梅澤濱夫, 鈴木幸朗, 竹内富雄: ペニシリン検定に就て (中央検定部報告). ペニシリン 1947; 1 (4): 248.
- 19) 薬事法. 昭和23年7月29日法律第197号; 官報第6461号. <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2962994/15?tocOpened=1> (参照 18-11-27)
- 20) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫: 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生学的考察: 第7報 米国からの Chloromycetin, Aureomycin, Terramycin 及び Erythromycin 等の広範囲抗生物質の導入. *Jpn. J. Antibiot.* 2018; 71 (6): 311–33.
- 21) 第六改正日本薬局方. 昭和26年3月1日厚生省告示第31号; 官報第7240号. <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2963788/7?tocOpened=1> (参照 18-12-26)
- 22) 日本薬局方の歴史. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ. <https://www.pmda.go.jp/files/000219256.pdf> (参照 18-12-27)
- 23) Penicillin calcium. *The Pharmacopoeia of the United States of America. Thirteenth Revision (U.S.P. XIII). United States Pharmacopoeia Convention, Washington, D.C.; 1947. p. 382–3.*
- 24) 第七改正日本薬局方. 昭和36年4月1日厚生省告示第76号.
- 25) まえがき. 日本抗生物質医薬品基準 1969年制定. 厚生省 (官本).
- 26) 第十改正日本薬局方制定. 昭和56年4月1日厚生省告示第49号.
- 27) 第十一改正日本薬局方制定. 昭和61年3月28日厚生省告示第58号.
- 28) 第八改正日本薬局方制定. 昭和46年4月1日厚生省告示第73号.
- 29) 日本抗生物質医薬品基準一部改正. 昭和49年3月15日厚生省告示第67号.
- 30) 厚生省薬務局監修「日本抗生物質医薬品基準解説 1974」. 薬業時報社, 東京, 1974.
- 31) 第九改正日本薬局方制定. 昭和51年4月1日厚生省告示第44号.
- 32) 日本抗生物質医薬品基準大改正告示. 昭和57年6月30日厚生省告示第117号.
- 33) 日本抗生物質医薬品基準大改正告示. 平成2年3月31日厚生省告示第87号.
- 34) 日本抗生物質学術協議会編「日本抗生物質医薬品基準解説 1990」. 薬業時報社, 東京, 1990.

- 35) 國枝 卓：日本抗生物質医薬品基準の改正について。月刊薬事 1990；32(5)：923-7。
- 36) 「ペニシリン検定規則」(合衆国登記文書46-18660号)，1946年10月。
- 37) Antibiotic drugs. Deletion of safety test. Agency: Food & Drug Administration. Action: Final rule. Federal Register. May 14, 1985; 50 (No. 92): 19917-21.
- 38) 昭和60年度厚生科学研究報告：抗生物質の毒性物質試験法に関する研究 (主任研究者：八木澤守正，分担研究者：水野左敏)。
- 39) 抗生物質医薬品に係るヒスタミン試験対象品目見直しについての要望。厚生省薬務局生物製剤課課長宛要望書別紙：昭和61年5月日抗学協発第61-00号 (未提出)。
- 40) Bowman FW: Application of membrane filtration to antibiotic quality control sterility testing. J. Pharm. Sci. 1966; 55: 818-21.
- 41) Bennett JV, Brodie JL, Benner EJ, *et al.*: Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. Appl. Microbiol. 1966; 14: 170-177.
- 42) Bell SC, Grundy WE: Preparation of agar wells for antibiotic assay. Appl. Microbiol. 1968; 16: 1611-12.
- 43) 第十二改正日本薬局方制定。平成3年3月25日厚生省告示第51号。
- 44) 「日本抗生物質医薬品基準」改正；平成10年8月3日厚生省告示第216号。
- 45) 財団法人日本抗生物質学術協議会編「日本抗生物質医薬品基準解説1998」。薬業時報社，東京，1998。
- 46) 日本抗生物質医薬品基準の改正等について；平成10年8月3日厚生省医薬安全局長通知医薬発第716号。
- 47) 第十三改正日本薬局方制定。平成8年3月13日厚生省告示第73号。
- 48) 第十一改正日本薬局方追補告示。昭和63年10月1日厚生省告示第250号。
- 49) 日本抗生物質医薬品基準追補「塩酸セフェピム」及び「注射用塩酸セフェピム」。平成7年6月30日厚生省告示第141号。
- 50) 原由起子，長岡芳昭，高橋佐喜子，水野左敏：抗生物質の発熱性物質試験におけるウサギ下痢症と *Clostridium difficile* の分離。日化療学会誌 1991; 39: 211-6。
- 51) 第十四改正日本薬局方制定。平成13年3月30日厚生労働省告示第111号。
- 52) 谷本 剛：「日抗基」収載医薬品の「局方」移行作業の概要について。財団法人日本抗生物質学術協議会：「日本抗生物質医薬品基準」収載医薬品の「日本薬局方」移行に関する説明会テキスト。2004年4月。
- 53) 日本薬局方外医薬品規格第四部の創設等について：平成11年9月22日付厚生省医薬安全局長通知医薬発第1117号。
- 54) 日本抗生物質医薬品基準大改正告示。平成12年7月12日厚生省告示第282号。
- 55) 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：平成12年7月12日付厚生省医薬安全局長通知医薬発第695号。
- 56) 日本抗生物質学術協議会編「抗菌性物質物質医薬品ハンドブック 2000」。じほう，東京：2000。
- 57) 抗生物質医薬品の留意事項。第II部医薬品の承認申請。医薬品製造指針 2001。監修 薬事審査研究会。じほう，東京：2000。p. 110-2。
- 58) 第14改正日本薬局方第一追補：平成14年12月27日厚生労働省告示第395号。
- 59) 日本抗生物質医薬品基準を廃止する件：平成14年12月27日厚生労働省告示第398号。
- 60) 薬事工業生産動態統計調査：調査の概要。厚生労働省ホームページ。https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1e.html#list02 (参照 19-02-02)

# Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan: Part 8—Enactment and revisions of the “requirements for antibiotic products of Japan”

Morimasa Yagisawa<sup>1,2)</sup>, Patrick J. Foster<sup>3)</sup> and Tatsuo Kurokawa<sup>1,4)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Drug Development & Regulatory Science,  
Keio University Faculty of Pharmacy

<sup>2)</sup> Present affiliation; Division of Pharmaceutical Physical Chemistry,  
Keio University Faculty of Pharmacy

<sup>3)</sup> Division of Basic Education in Arts & Sciences,  
Keio University Faculty of Pharmacy

<sup>4)</sup> Present affiliation; Japan Self-Medication Industry

In Japan, antibiotic products, like vaccines, had been regarded as biological preparations. This is due to the fact that penicillin, the first antibiotic product, was a mixture of natural compounds produced by a microorganism. As a consequence, antibiotics were controlled under specific “minimum requirements” with special attention given to health and hygiene.

Individual “requirements” for antibiotic products, such as “The Minimum Requirements for Penicillin” enacted in May of 1947, and others, were compiled into “The Minimum Requirements for Antibiotic Preparations” in March of 1952. These were later modernized to “The Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan; MRAPJ” in August of 1969 by conforming to amendments of “The Japanese Pharmacopoeia; JP” and international scientific standards.

Quality control in Japan, based on the MRAPJ and national certification of antibiotic products, had prevented the distribution of low-quality preparations and even forgery products. As a result, high-quality preparations were used clinically for the treatment of life-threatening infections or neoplastic diseases and eventually contributed to maintaining the health of the population. It can further be adduced to be one of the contributing factors for the expansion of the average lifespan of Japanese (by approximately 31 years for women and 28 years for men) during the period from 1947 to 2000.

For medicinal products, quality standards and methods of testing are principally provided in the JP based on Article 41 of the Pharmaceutical Affairs Law. The MRAPJ, based on Article 42 of the Law, underwent three extensive revisions (in 1982, 1990, and 1998) in accordance with the amendments of the JP. In some exceptional cases novel methods of testing were adopted by the MRAPJ ahead of the JP. On the other hand, up to 63% of the entities listed in the 1998 MRAPJ were manufactured via chemical synthetic processes and thought to have low necessity for controlling care with regard to special attention under the category of health and hygiene. In 1999, an administrative decision was made to integrate the MRAPJ into the JP and the work of transferring the monographs of antibiotic products from the MRAPJ to the JP started in 2000.

In this report, we describe the pharmaceutical and historical aspects, details and



---

characteristics of the quality control of antibiotic products in Japan from investigations and analyses on enactment, and the subsequent amendments of the MRAPJ. This particular report will also introduce the integration work up to its preparation stage, but details regarding the integration of the MRAPJ into the JP will be discussed in our following article.