

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：抗生物質の標準品の分析・評価手法の標準化の検討に関する研究
2. 研究開発代表者：柴山恵吾（国立感染症研究所 細菌第二部）
3. 研究開発の成果

この研究課題は、日本薬局方抗生物質標準品の現在の品質評価法の課題を整理し、解決策を策定し、また新たな品質評価法を開発すること、ならびにより安定した抗生物質標準品の供給体制の実現にむけて課題を整理し具体的な方策をまとめることを目標とする。平成27年度は以下の項目に取り組んだ。

感染研における現行の抗生物質標準品の品質評価の状況と課題、改良法の提案

国立感染症研究所（以下、感染研）では日局に収載されている抗生物質 125 品目の標準品の品質評価を行い、メーカー等に交付している。標準品のロット更新の際には力価および水分量を測定し、値付けしている。試験は日局各条の方法に従い、力価は品目により主に HPLC またはバイオアッセイにより測定されている。抗生物質以外の標準品の評価法の視点から、力価測定の改良法としてマスバランスの活用や、LC-MS や NMR を活用すべきとの提案があった。そこで、特に測定誤差が大きいバイオアッセイ法で力価を測定する品目について検討を進めることとした。H27 年度はアンホテリシン B を検討した。EP の HPLC による類縁物質試験法では、アンホテリシン B の類縁物質は日局と EP の標準品ではほぼ 0%であったが、USP 標準品で総不純物量は 2.72%、アンホテリシン A は 2.37%含まれていた。紫外可視吸光度測定法による純度試験でも同様の結果だった。マスバランス法を適用するには HPLC による純度試験が必要なので、EP の試験方法が使用できると思われた。NMR については、アムホテリシン B は DMSO に対する溶解性が低く、シグナルがブロードに観測されたために、定量解析が困難だった。またコリスチンのような分子量の大きく複数成分物質では、プロトン信号が複数重なっているために、不純物の信号の確認が困難であることがわかった。一方、オキシテトラサイクリン、ストレプトマイシンでは、シグナルの分離が良好な低磁場の信号を用いて計算することで定量できる可能性が高いことがわかり、今後検証を続けることとした。また長期安定性評価の手法についても NMR が提案され、今後試行することとした。

その他、抗生物質製剤について市販製剤がなく薬価基準にも収載されていない品目の標準品が 27 種類あり、うち次の 12 の標準品（グラミシジン、シクラシリン、ジノスタチンスチマラマー、セフォタン、セフスロジンナトリウム、セフピラミド、セフペラゾン、タランピシリン塩酸塩、フェネチシリンカリウム、レナンピシリン塩酸塩、ロイコマイシン A₅、ロキタマイシン）については感染研で過去 5 年間に交付実績もなかったため、これらは最終的にその役割を終えていると思われ、これらの標準品を用いる品目は医薬品各条から削除を検討してもよいと考えられた。

抗生物質標準品の安定供給に関する課題の整理と解決法の提案

日局抗生物質標準品は感染研で製造され、交付申請メーカー等に有償で交付されている。実際には、感染研から先発メーカー等に抗生物質標準品候補品の製造を依頼し、感染研が買い上げて品質評価を実施したものを標準品として交付している。現状、感染研が候補品を買い上げる予算が不十分であることや、調達先のメーカーは海外の企業から原末を購入しているなどで準備に時間がかかることなどから、交付品の交付数量が制限されたり、欠品することがある。メーカーからは、必要な標準品が必要量供給されることが必要なので、感染研から 2-3 年先までの製造計画を予め提示してもらったり、さらに USP や EP 標準品も使用できるようにしてほしいとの要望が出された。USP、EP は評価法が異なるため日局標準品と同等に用いることは難しいが、日局の標準品がスムーズに供給される体制を構築するため今後具体的に協議していくこととした。

4. その他
なし