

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) 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
(英語) Standardization of analysis and evaluation methods for antimicrobial agents

補助事業担当者 (日本語) 柴山恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部 部長
所属 役職 氏名： (英語) Keigo Shibayama, Director, Department of Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 全体統括、新しい品質評価手法の評価、実務上の課題の整理
分担課題名： (英語) Management of the whole project, evaluation of new methods for quality control and clarification of hurdles

補助事業分担者 (日本語) 柴山恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部 部長
所属 役職 氏名： (英語) Keigo Shibayama, Director, Department of Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases

分担研究 (日本語) 標準品の候補品準備手順の制定と安定供給手法の検討
分担課題名： (英語) Devising an improved protocols for establishment and distribution of standard materials

補助事業分担者 (日本語) 近田俊文 国立感染症研究所 品質保証・管理部 再任用職員主任研究官
所属 役職 氏名： (英語) Toshifumi Konda, senior researcher, Division of Quality Assurance, National Institute of Infectious Diseases

分担研究 (日本語) 抗生物質標準品の品質評価手法の科学的検証と安定供給手法の検討
分担課題名： (英語) Evidence-based evaluation of protocols for quality control and devising improved protocols for sustainable distribution of standard materials

補助事業分担者 (日本語) 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員
所属 役職 氏名 : (英語) Chikako Yomota, visiting researcher, National Institute of Health Sciences

分担研究 (日本語) 品質評価試験法の開発
分担課題名 : (英語) Development of new methods for quality control
補助事業分担者 (日本語) 高橋良和 (公財) 微生物化学研究会 業務執行理事
所属 役職 氏名 : (英語) Yoshikazu Takahashi, Director, Institute of Microbial Chemistry

II. 成果の概要（総括研究報告）

この研究は、国民に供給される抗生物質の品質確保のために、品質管理に用いる日本薬局方抗生物質標準品の品質評価法の標準化やより適切な試験法を開発し、またより安定した供給体制の実現にむけた課題を整理、検討し、改良のための具体的な方法をまとめることを目的とする。抗生物質標準品は国立感染症研究所が先発品メーカー等に候補品の調達を依頼し、買い上げて、品質評価を行い、在庫を管理して抗生物質製剤の製造メーカーに交付している。品質評価法を改良していくためには、最新の技術や海外で採用されている試験法、また抗生物質以外の医薬品の評価手法を柔軟に取り入れていくことが必要である。また、現在抗生物質標準品は必ずしもメーカーに安定的に供給できる状況にないため、体制の整備も必要である。

代表者柴山恵吾（国立感染症研究所細菌第二部 部長）は全体統括を行った。協力者鈴木里和（国立感染症研究所細菌第二部第1室 室長）、鈴木仁人（国立感染症研究所細菌第二部主任研究官）、松井真理（国立感染症研究所細菌第二部主任研究官）らは、抗生物質標準品のロット更新の際の力価の値付の手順の策定、バイオアッセイ法の改良法のバリデーションを行い、また他の分担者らに協力して標準品の安定的確保のための現在の課題と解決法の整理、NMR等の新しい品質評価法の開発を行った。感染研では日局抗生物質標準品のロット更新の際に品質評価として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。抗生物質標準品の制定においては、旧ロットを基準にして新ロットの品質評価試験を行うため、従来の品質評価の手順では試験により計算される表示力価と理論力価とが大きく乖離している品目があった。これまで品質評価を行った標準品のデータを検討し、表示力価の値がもっとも適切になるような評価法を新たに設定した。バイオアッセイによる力価試験は、日局では平板上の阻止円径を測定すると規定されている。過去に普及していたゾーンアナライザーは直径を測定することができたが、現在市販されている機種は阻止円の面積より阻止円径を計算する方式のため、厳密には日局に記載の方法に沿っていない。面積により直径を算出する方法について、新旧両方の機器で同じプレートを測定することによりバリデーションを行って互換性を確認した。

分担者近田俊文（国立感染症研究所品質保証管理部 再任用職員主任研究官）は、標準品の候補品整備手順の制定と安定供給手法の検討を行った。感染研では標準品の在庫が不足しそうな品目について新ロットをできるだけ前倒しで準備する対策をとっているものの、国の機関の制度上の制約から、供給を安定的に継続することが根本的に困難であるとの結論に至った。解決法としては標準品に関わる業務を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（RS 財団）に移管することが考えられた。H28 年度に課題を整理できたので、平成 29 年度からは実際の移管を念頭に事務・経理的課題の調整を開始できる見込みである。

分担者四方田千佳子（(一財)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 所長）は、抗生物質以外の日本薬局方標準品の品質評価の考え方に従って抗生物質標準品の評価を試み、外国の薬局方の標準品の評価結果と比較検討して、評価手法の妥当性を確認し、日本薬局方標準品の値付けのあり方について検討した。アジスロマイシンを用いて、ヨーロッパ薬局方（EP）と米国薬局方（USP）でほぼ同様に採用されている類縁物質試験法条件に従って三局標準品の純度比較を行った。さらに、カールフィッシャー法による水分測定を実施して、各標準品の表示力価とマスバランス純度を比較した。マスバランス純度を測定したところ、現行の表示力価とある程度乖離が見られたが、日局の標準品は HPLC による値付が前ロットとの比較試験で決定されていることによると考えられた。また、通常の HPLC 分析法を、不純物プロファイルを変えずにより高速分析できる UHPLC を用いた手法についても検討し、支障がないことを確認した。これらのことから抗生物質標準品においても、比較的純度が高く、定量法が HPLC 法であるものは、マスバランス法を採用していくことが標準品の評価方法として望

ましいと考える。

分担者高橋良和（（公財）微生物化学研究会業務執行理事）は、協力者澤竜一（（公財）微生物化学研究会微生物化学研究所分子構造解析部 主席研究員）らとともに新規抗生物質の開発で用いられている構造解析の知見から、新たな品質評価法の開発を行った。不純物の同定や純度の試験などについて、現行の抗生物質標準品の品質評価試験に応用できる試験法として、オキシテトラサイクリン塩酸塩、ストレプトマイシン硫酸塩について他班員とともに定量 NMR 法による試験条件を検討し、純度を実用的に測定することができる可能性を示した。

This research project aims to improve and standardize protocols for evaluation of the quality of the materials to be designated as the national standards of antimicrobials of Japanese Pharmacopoeia (JP). The aim also includes drawing up a new scheme for stable procurement of materials and sustainable distribution of the standards established.

Improvement of the protocols needs incorporation of the latest technologies and also other reasonable methods employed by Pharmacopoeia of other countries. Accordingly, several protocols were taken up for consideration. Protocol of determination of potency was revised more properly by taking theoretical value of the material into account. Protocol of bioassay is being revised by validating a new zone analyzer. Protocol of purity test of JP was compared with that of European Pharmacopoeia (EP) and US Pharmacopoeia (USP). Mass balance of the standard of azithromycin was evaluated. There was a discrepancy, possibly because the JP standard was calibrated by comparison with the previous lot. It was also proved that HPLC can be replaced by high speed UHPLC. The results suggest that mass balance should be applied to standards of antimicrobials of JP. Quantitative NMR (QNMR) was also applied to evaluate purity of the standards. QNMR showed the possibility of being applicable to the purity test of oxytetracycline and streptomycin.

In Japan, National Institute of Infectious Diseases (NIID) is in charge of the national standards of antimicrobials of JP. NIID procures materials, evaluates the quality, establishes the national standards and distributes them to manufacturers. NIID is a national institute in which accounting system is under rigid national regulations, which significantly interfere with stable and sustainable procurement and distribution of the standards. One of the solutions is to transfer the standards of antimicrobials to Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan (PMRJ), which is a non-profit foundation authorized by Ministry of Health, Labour and Welfare that is in charge of the standards of all pharmaceutical drugs except antimicrobials. We have clarified the points which need to be overcome if the standards of antimicrobials are transferred to PMRJ. We will go into practical management next fiscal year.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願
該当なし