

○日本抗生物質医薬品基準の改正等について

(平成一〇年八月三日)

(医薬発第七一六号)

(各都道府県知事あて厚生省医薬安全局長通知)

標記については、平成一〇年八月三日厚生省告示第二一六号をもって日本抗生物質医薬品基準(以下「新基準」という。)が公布され、同年八月一五日から施行されることとなったので、左記事項にご留意のうえ、関係者に対する周知の徹底及び指導に遺憾のないよう格段の配慮を煩わしたい。

なお、新基準の施行に伴い、平成二年三月三十一日厚生省告示第八七号による日本抗生物質医薬品基準(以下「旧基準」という。)を廃止する。

また、新基準の公布に伴い、平成一〇年八月三日厚生省告示第二一七号により「薬事法第一四条第一項の規定に基づき、製造又は輸入の承認を要しない医薬品を指定する等の件の一部を改正する件」が公布され、同年八月一五日から施行されるので、併せて御留意いただきたい。

記

第一 新基準の要点等について

新基準の制定は、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の進展並びに日本薬局方(以下「日局」という。)及び国際的調和に対応して所要の整備を行ったもので、その要点等については、次のとおりである。

一 総則について

- (一) 日抗基の英名を定めたこと。(第一条)
- (二) 日局と整合させ、各条医薬品の適否の判定の基準として、原薬の「におい」及び「味」を削除したこと。(第五条)
- (三) 日局と整合させ、「正確さ」及び「精密さ」をそれぞれ「真度」及び「精度」と定義したこと。(第六条)
- (四) 原薬たる医薬品の力価試験の適否の判定の記載を明確化するため、二以上の試験方法又は操作方法が規定されている場合の「その結果に疑いのある場合は、規定は、すべての方法で判定を行う」という記載を削除し、どちらかの試験方法又は操作方法で判定することとしたこと。(第七条)
- (五) 日抗基で用いる「水」は、試験においてのみならず原則として日局各条の精製水を示すものとしたこと。(第十二条)
- (六) 計量単位をSI単位系による表記とし、N、mmHg等の非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単位表記に整合させたこと。(第一四条)
- (七) 試験の操作において、「直ちに」の時間を定義したこと。(第一九条)
- (八) 「恒量」及び容器の定義を日局に整合させたこと。(第二八条～第三三条)
- (九) 日本薬局方等他の公定書との整合性を踏まえ、最終有効年月日の規定に関する規定を削除したこと。(旧基準第三九条)

二 製剤総則について

- (一) 通則
 - ア 日局と整合させ、製剤の製法に関する規定、製剤の添加剤に関する規定を通則に一括してまとめ、それぞれの製剤総則各条から削除したこと。
 - イ 「粒剤」を「顆粒剤」に変更したこと。(第二条及び第三条)
- (二) 各条全般
 - ア 製法の規定を日局と整合させたこと。
 - イ 容器の記載方法を日局の規定と整合させたこと。
- (三) カプセル剤及び錠剤
 - ア 日局第一三改正第一追補に整合させ、新たに「溶出試験法」及び「含量均一性試験法」を規定したこと。これらの製剤は、溶出試験法又は崩壊試験法、含量均一性試験又は重量偏差試験に適合することとされ、溶出試験適用品目は各条に規定したこと。
 - イ 「複粒カプセル」を「複粒のカプセル」に改めたこと。
- (四) 眼科錠剤
 - 眼科錠剤を削除したこと。
- (五) 眼軟膏剤
 - 眼軟膏剤の金属性異物試験法を一般試験法に移したこと。
- (六) 散剤
 - 粒度の規定を設けたこと。散剤の範疇に「造粒散剤」及び「細粒」を含めたこと。
- (七) 注射剤
 - ア 不溶性異物検査法を一般試験法に移したこと。
 - イ 不溶性異物検査法に加え、「不溶性微粒子試験法」を適用したこと。
 - ウ 新たに「エンドトキシン試験法」の規定を加えたこと。
 - エ プラスチック製医薬品容器試験法の規定に適合するものも使用できることとしたこと。

- (八) 貼付剤
「無菌」の規定を削除したこと。
 - (九) トローチ剤
新たに「含量均一性試験法」を規定したこと。
 - (一〇) 顆粒剤
 - ア 「粒剤」の製剤名を「顆粒剤」に改めたこと。
 - イ 粒度の規定を設けたこと。「細粒」を顆粒剤の範疇から除き、散剤の範疇に含めたこと。
 - ウ 新たに「溶出試験法」を規定したこと。
- 三 医薬品各条(各条総則・各条)
- (一) 品目の整理
長期にわたり製造又は輸入の実績がなく、今後も製造又は輸入を行う意志のない別紙一及び一の二に掲げる品目を削除したこと。
 - (二) 系と類の記載順序の改正
系と類の体系の見直しを行い、化学構造による分類を基礎とし、系と類が配列上混在していたものを整理し、系に属さない類を「その他の系に分類されない医薬品」の節に一括してまとめたこと。
 - (三) 「粒」及び「散」の「顆粒」及び「散」への改正
粒度の規定に基づき、「粒」と「散」をそれぞれ「顆粒」と「散」に整理し、「粒」又は「散」に係る名称を併せて改めたこと。
 - (四) 各条品目の名称及び構造式の改正
国際一般名称への変更及び原体の名称と製剤の医薬品名の統一を図ったこと。また、構造式に日局と不整合があったもの、新たに構造が判明したもの等を改正したこと。
 - (五) 標準抗生物質
常用標準抗生物質を追加及び変更(常用標準バカンピシリンを追加、フロモキシセフナトリウム類の常用標準品の変更)したこと、また、標準アセチルスピラマイシンを乾燥物換算としたこと。
 - (六) 性状
 - ア 特異な「味」、特異な「におい」を有しないものについて「味」又は「におい」の規定を削除したこと。
 - イ 試験に用いない特定の溶媒に対する溶解性の記述を削除したこと。
 - (七) 確認試験
 - ア 前回の改正に引き続き、赤外吸収スペクトル(IR)法を採用し、呈色反応を削除する等の整備を行ったこと。なお、IR法を採用するに際しては常用標準品との比較を原則とするが、試料と常用標準品で本質が異なる場合は波数規定とすることとされたこと。
 - イ 実測値からみて製品の品質が安定しており、品質確保のための吸光度の規格が不要となったものを削除したこと。
 - ウ 有害試験(クロロホルム)を用いる確認試験を削除したこと。
 - (八) 規格及び試験方法
 - ア 主として原薬の規格のうち、水に難溶、極めて難溶又は不溶のものにpHが規定されている場合にあつて、安定性、安全性及び有効性の観点からpH規格の設定意義が認められないものについて、当該規格を削除した。
 - イ 発熱性物質規格が製剤で設定されている若しくは製剤に注射用製剤がない場合にあつては、原薬の発熱性物質規格を削除したこと。
 - ウ 発熱性物質に代えてエンドトキシンの規格を整備したこと。その場合、製剤及び原体共にエンドトキシン試験を適用することを原則としたこと。
 - エ エンドトキシン規格を、「…以下」という規定から「…未満」に改めたこと。
 - オ ヒスタミン規格が規定されているもののうち、五原薬、二三製剤の規格を削除したこと。原薬にあつては化学的合成法で製造されるもの又は注射用製剤がないものについて当該規格を削除し、製剤にあつては原薬でヒスタミン陰性が担保されるものについて当該規格を削除したこと。
 - カ 溶出試験規格を二製剤に設定した。
 - キ 含湿度規格を――原薬及び一六〇製剤について水分規格に、五三原薬及び八五製剤について乾燥減量規格に改正したこと。
 - ク 結晶水を含む物質については、水分規格の下限値を設定したこと。
 - ケ ――製剤の含湿度規格を削除したこと。
 - (九) 試験法
力価試験として、一九原薬に液体クロマトグラフ法を採用したこと。
 - (一〇) その他
その他医薬品各条において必要な改正を行ったこと。
- 四 一般試験法

(一) エンドトキシン試験法

日局のエンドトキシン試験法を準用した試験法を設定したこと。

(二) 眼軟膏剤の金属性異物試験法、製剤の粒度の試験法及び注射剤の不溶性異物検査法
当該試験法を製剤総則から一般試験法に移し、内容を日局の準用試験法に改めたこと。
不溶性異物検査法は注射用プラスチック製容器に対応するものに改めたこと。

(三) 含量均一性試験法

含量均一性試験法を錠剤、カプセル剤、顆粒剤及びトローチ剤に適用し、日局準用の試験法を設定したこと。

(四) 注射剤の不溶性微粒子試験法

日局の試験法を準用し、不溶性微粒子試験法を設定した。

(五) プラスチック製医薬品容器試験法

日局の試験法を準用し、プラスチック製医薬品容器試験法を設定した。

(六) 溶出試験法

錠剤、カプセル剤及び顆粒剤に溶出規格を適用し、日局準用の試験法を設定したこと。

(七) 核磁気共鳴スペクトル測定法(1H)

核磁気共鳴スペクトル測定法(1H)を日局準用の試験法に改めたこと。

(八) 含湿度試験法

ア 旧基準「含湿度試験法」を、「乾燥減量試験法」と「水分測定法」に分割したこと。

イ 乾燥減量試験法において、新たに日局の試験法の規定を第一法として設定し、旧基準の規定を第二法に改めたこと。

ウ 水分測定法(カルフィッシャー法)の記載方法について、日局と整合させ記載を改めたこと。また、別法でピリジン／エチレングリコール混液を溶媒とする直接滴定を規定したこと。

エ 軟膏等の操作法で、四塩化炭素を溶媒から削除したこと。

(九) 薄層クロマトグラフ法

薄層クロマトグラフ法を日局準用の試験法に改めたこと。

(一〇) 比重密度測定法

旧基準「比重密度測定法」を「比重及び密度測定法」に改めたこと。

(一一) 崩壊試験法

ア 崩壊試験法を日局準用の試験法に改めたこと。

イ カプセル剤及びコーティング錠の試験液を水のみとしたこと。

ウ 顆粒剤の形で充填されたカプセル剤も、顆粒剤と同様の試験となったこと。

エ 剤皮を施した顆粒は、顆粒剤の範疇に入ることにしたこと。

(一二) 無菌試験法

ア 無菌試験法を可能な限り日局と整合させたこと。

イ 可能な限りメンブランフィルター法としたこと。

ウ 培地を日局と同一のものとし、細菌、真菌の区別を廃し、試験法名も培地名に改めたこと。

エ メンブランフィルターに関する記述を、日局と同一のものとし、また、「希釈液」を「洗浄液」に改めたこと。

オ メンブランフィルター法の培養法、接種法、操作方法、操作条件及び判定法を日局と同一のものに改めたこと。

カ 直接法に、新たに「微生物発育阻止活性の試験及び除去」を規定し、また、直接法の判定を日局と同一のものに改めたこと。

五 付表

標準抗生物質については安定性、純度あるいは入手可能性の観点から一部変更が行われたこと。また、緩衝液、試薬、試液については、新しい試験法採用に伴う追加が行われたこと。

第二 「薬事法第一四条第一項の規定に基づき、製造又は輸入の承認を要しない医薬品を指定する件」(平成六年三月厚生省告示第一〇四号。以下、「承認不要医薬品指定告示」という。)の一部改正について

新基準の制定に伴い、平成一〇年八月三日付け厚生省告示第二一七号により、「承認不要医薬品指定告示」の一部が改正され、平成一〇年八月一五日から適用されることとなったが、改正内容は次のとおりであること。

一 「次に掲げる日本抗生物質医薬品基準(平成一〇年八月三日厚生省告示第二一六号)に収められている医薬品のうち、専ら他の医薬品の製造の用に供されるもの」の項において別紙二に掲げる一六品目が削除されたこと。

二 同項において、硫酸アルベカシン及びロキシスロマイシンが新たに指定されたこと。したがって専ら他の医薬品の製造の用に供される、硫酸アルベカシン及びロキシスロマイシンについては承認の整理をさせること。

第三 新基準の制定に伴う取扱いについて

- 一 削除品目の取扱い
 削除品目にあつては、平成一一年八月一四日までは新基準に収められているものとみなし、その基準は旧基準に定めるところによることができるものとしているが、平成一一年八月一五日以降は、削除品目を抗生物質医薬品として製造、輸入又は販売等することは認められないこと。
- 二 名称又は基準が変更された医薬品の取扱い
 新基準に収められた医薬品において、その名称又は基準が旧基準に収められていた医薬品と異なる医薬品については、平成一一年八月一四日までは、旧基準の名称及び基準を新基準の名称及び基準とみなすことができるものとされているが、平成一一年八月一五日以降、旧基準の名称及び基準による製造、輸入又は販売等は認められないので、遅滞なく新基準によるものに改めさせること。ただし、新基準の医薬品の名称が旧基準の医薬品の名称と異なる場合であっても、旧基準の医薬品の名称が新基準の医薬品の日本名の別名に掲げられている医薬品にあつては、この限りではない。
- 三 承認事項の一部を日本抗生物質医薬品基準による旨記載して承認された医薬品の取扱い
 - (一) 「成分及び分量又は本質」欄において、成分の規格を日本抗生物質医薬品基準による旨記載して承認されたものにあつては、平成一一年八月一四日までは旧基準の規格によるものを新基準の規格によるものとみなすことができるが、平成一一年八月一五日以降は新基準の規格によるものであること。
 - (二) 日本抗生物質医薬品基準収載医薬品であつて、「規格及び試験方法」欄又は「貯法及び有効期間」欄中の規格を、日本抗生物質医薬品基準による旨記載して承認された医薬品にあつては、平成一一年八月一四日までは旧基準による規格を新基準による規格とみなすことができるが、平成一一年八月一五日以降は新基準の規格によるものであること。
 - (三) 日本抗生物質医薬品基準収載医薬品であつて、「規格及び試験方法」欄中で日本抗生物質医薬品基準による旨記載した以外の規格について、新基準の制定に伴い承認事項の一部変更が必要となるものは、遅滞なく薬事法第一四条第四項の規定に基づく承認事項の一部変更承認申請を行うよう指導すること。
 - (四) 日本抗生物質医薬品基準収載医薬品以外の医薬品であつて、「成分及び分量又は本質」欄における成分の規格を、旧基準からの削除品目に係る基準による旨記載して承認されたものについては、昭和四六年六月二九日薬発第五八八号厚生省薬務局長通知に基づく承認整理を指導すること。
 - (五) 日本抗生物質医薬品基準収載医薬品以外の医薬品であつて、「規格及び試験方法」欄における試験法の一部を、日本抗生物質医薬品基準の一般試験法で定める試験法による旨記載して承認されたものについては、承認当時の日本抗生物質医薬品基準によるものであること。なお、承認当時の日本抗生物質医薬品基準で定める一般試験法と新基準で定める一般試験法との相関性を十分確認した上で、日常の検査業務において、新基準で定める一般試験法によって試験を行うことは差し支えない。
 ただし、承認事項の一部(有効成分以外の成分の種類又は分量、製造方法等)を変更しないと新基準で定める一般試験法に適合しない製品について、新基準で定める一般試験法に適合させることが製剤の改良等になると判断される場合にあつては、薬事法第一四条第六項の規定に基づく承認事項の一部変更承認申請を指導すること。

別紙1

現在の製造実績がなく、将来も製造予定のない原薬及びその製剤

原薬名 製剤名
 クロモマイシンA3 注射用クロモマイシンA3
 セファセトリルナトリウム 注射用セファセトリルナトリウム
 セファログリシン セファログリシンカプセル
 セフゾナムナトリウム 注射用セフゾナムナトリウム
 オキシテトラサイクリンカルシウム オキシテトラサイクリンカルシウムシロップ
 硝酸ロリテトラサイクリン 注射用硝酸ロリテトラサイクリン
 ロリテトラサイクリン 注射用ロリテトラサイクリン
 塩酸メタサイクリン 塩酸メタサイクリンカプセル、塩酸メタサイクリンシロップ
 カルベニシリンフェニルナトリウム カルベニシリンフェニルナトリウム錠
 プロピシリンカリウム プロピシリンカリウム錠
 ヘタシリンカリウム 注射用ヘタシリンカリウム、ヘタシリンカリウム錠、ヘタシリンカリウムカプセル
 ベンジルペニシリンナトリウム 製剤は既に削除
 メチシリンナトリウム 注射用メチシリンナトリウム
 塩酸エンラマイシン 製剤は既に削除
 硫酸バイオマイシン 製剤は既に削除

ペンタマイシン ペンタマイシン膾錠

別紙1の2

現在の製造実績がなく、将来も製造予定のない個別製剤

[アミノグリコシド系：8製剤]

一硫酸カナマイシン液、硫酸カナマイシン眼軟膏、硫酸ストレプトマイシン注射液、注射用硫酸パロモマイシン、硫酸フラジオマイシン膾錠、硫酸フラジオマイシンシロップ、硫酸フラジオマイシン坐剤、硫酸フラジオマイシン挿入剤

[テトラサイクリン系：14製剤]

塩酸オキシテトラサイクリン散布剤、眼科用塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン液、塩酸オキシテトラサイクリン眼軟膏、塩酸オキシテトラサイクリンパスタ、オキシテトラサイクリン錠、オキシテトラサイクリントローチ、注射用塩酸テトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン錠、塩酸テトラサイクリン点眼液、塩酸テトラサイクリン眼軟膏、テトラサイクリンカプセル、シロップ用テトラサイクリン、塩酸ドキシサイクリン粒

[ペニシリン系：8製剤]

注射用オキサシリンナトリウム、オキサシリンナトリウム錠、クロキサシリンナトリウムカプセル、ジクロキサシリンナトリウム錠、シロップ用フェネチシリンカリウム、フェノキシメチルペニシリンカリウム粒、フェノキシメチルペニシリンカリウム錠、ベンジルペニシリンベンザチン注射液

[ペプチド系：7製剤]

硫酸コリスチン錠、硫酸コリスチンカプセル、シロップ用硫酸コリスチン、硫酸コリスチン軟膏、硫酸コリスチン坐剤、バシトラシン軟膏、硫酸ポリミキシンB注射液

[ポリエンマクロライド系：3製剤]

アムホテリシンB膾錠、ナイスタチン膾錠、シロップ用ナイスタチン

[マクロライド系：13製剤]

エリスロマイシン坐剤、ラウリル硫酸プロピオン酸エリスロマイシンカプセル、ラクトビオン酸エリスロマイシン眼科錠、ラクトビオン酸エリスロマイシン眼軟膏、トリアセチルオレアンドマイシン錠、トリアセチルオレアンドマイシンカプセル、シロップ用トリアセチルオレアンドマイシン、リン酸オレアンドマイシンカプセル、アセチルキタサマイシン粒、シロップ用アセチルキタサマイシン、アセチルキタサマイシンシロップ、キタサマイシン軟膏、ミデカマイシン粒

[他の系に分類されない医薬品：3製剤]

クロラムフェニコール眼軟膏、パルミチン酸クロラムフェニコール散、リファンピシン錠

別紙2

承認不要医薬品指定告示から削除された品目

塩酸エンラマイシン、塩酸メタサイクリン、オキシテトラサイクリンカルシウム、カルベニシリンフェニルナトリウム、クロモマイシンA3、硝酸ロリテトラサイクリン、セファセトリルナトリウム、セファログリシン、セフゾナムナトリウム、プロピシリンカリウム、ヘタシリンカリウム、ベンジルペニシリンナトリウム、ペンタマイシン、メチシリンナトリウム、硫酸バイオマイシン、ロリテトラサイクリン