

○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

(平成一二年三月一〇日)

(医薬発第二四七号)

(各都道府県知事あて厚生省医薬安全局長通知)

日本薬局方外医薬品規格(平成九年六月一九日薬発第七九〇号。以下「局外規」という。)については、平成一一年九月二二日医薬発第一一一七号厚生省医薬安全局長通知により第四部(抗生物質医薬品)を創設したところであるが、今般、その一部を改正したので、貴管下関係者各位に周知徹底を図るとともに、窓口における備付けその他適当な方法により閲覧に供されるよう、ご配慮願いたい。

記

別添のとおり、以下の規格が追加されたほか、所要の改正がなされたこと。

[アジスロマイシン類]

- ・アジスロマイシン水和物
- ・アジスロマイシン水和物錠
- ・アジスロマイシン水和物散
- ・アジスロマイシン水和物カプセル

(別添)

日本薬局方外医薬品規格第四部

(抗生物質医薬品)

1 通則

(下線部を追加する。)

- 1 この基準において、別に定めるもののほか、日本抗生物質医薬品基準(平成10年8月厚生省告示第216号)の総則を準用する。
- 2 「3 各条」に規定する医薬品の適否は、「1 通則」、「2 一般試験法」、「3 各条」の規定並びに日抗基の製剤総則の規定によって判定する。
- 3 医薬品の名称は、「3 各条」中日本名又は日本名別名であり、「3 各条」中英名で示した名称は参考に供したものである。
- 4 日抗基に定めるもののほか、医薬品名の前後に「 」を付けたものは、「3 各条」に規定する医薬品を示す。

3 各条

(以下の各条を加える。)

アジスロマイシン類

Azithromycin Antibiotics Drugs

[画像1 \(30KB\)](#)

各条総則 1 アジスロマイシンは、エリスロマイシンの9位と10位の間に窒素原子を導入し、環を14員環から15員環に拡大したアザライト系マクロライドである。

2 この類の医薬品は、アジスロマイシン、アジスロマイシンの水和物、アジスロマイシンの塩及びこれらを含む製剤とする。

3 この類の医薬品の力価は、アジスロマイシン($C_{38}H_{72}N_2O_{12}$)としての量を重量(力価)で示す。

4 標準アジスロマイシン($C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$)の1.048mgは、1mg(力価)を含む。

標準アジスロマイシン 「アジスロマイシン 水和物」を次に示す方法で精製したもので、次の規格に適合するもの。

精製法 「アジスロマイシン 水和物」1.0kgをクロロホルム1,000mLに溶かした後、水2,000mLを加え、薄めた塩酸(1→5)を用いてpHを4.3~4.5に調整する。この水層をクロロホルム800mLで洗浄し、アセトン1,550mL及び水1,000mLを加えた後、pHが9.8になるまで水酸化ナトリウム溶液(1→10)を加える。析出した結晶を水・アセトン混液(4:1)で洗浄した後、更に水・アセトン混液(1:1)で再結晶し、この結晶を水で洗浄する。この一連の操作を3回繰り返す。得られた結晶を、およそ50°Cで15時間から18時間乾燥する。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 $3,500\text{cm}^{-1}$ 、 $2,850\text{cm}^{-1}$ 、 $1,720\text{cm}^{-1}$ 、 $1,415\text{cm}^{-1}$ 及び $1,100\text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_{20/D}$: $-45 \sim -49^\circ$ (脱水物に換算して400mg、無水エタノール、20mL、100mm)。

水分 4.0~5.0%

含量 98.0%以上(脱水物換算)。定量法 本品約0.1gを精密に量り、水・アセトニトリル混液(1:1)20mLに溶かし、0.5mol/L塩酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.5mol/L塩素1mL = 1926.26mg $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$

アジスロマイシン 水和物

Azithromycin Hydrate

本品は、結晶水を含むアジスロマイシンである。

性状 本品は、白色の結晶性の粉末である。本品は、アセトニトリル、メタノール、エタノール又は無水エタノールに溶けやすく、エーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

確認試験 1 本品及び力価試験用アジスロマイシンをとり、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法によって測定し、両者のスペクトルを比較するとき、同一波数(波長)のところに同様の強度の吸収を認める。

2 本品につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行い、確認する。

(1) 展開溶媒 ヘキサン・酢酸エチル・ジエチルアミン混液(15:5:2)を用いる。

(2) 参照希釈液 力価試験用アジスロマイシン適当量を取り、メタノールを加えて溶かし、約1mg/mLの希釈液を作る。

(3) 試料溶液 本品適当量を取り、メタノールを加えて溶かし、約1mg/mLの試料溶液を作る。

(4) 薄層板 薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いる。

(5) 操作法 参照希釈液及び試料溶液の量は、それぞれ10 μ Lとする。

(6) 判定 展開した薄層板を100 $^{\circ}$ Cで約10分間加熱する。冷後、バニリン試液を均一に噴霧した後、再び100 $^{\circ}$ Cで約10分間加熱するとき、試料溶液の示すRf値0.2付近の暗青色のスポットは、参照希釈液のそれと同一である。

規格 1 本品は、脱水物に換算した1mgにつき、940 μ g(力価)以上を含む。

2 旋光度 $[\alpha]_{20}^{D}$: -45~-49 $^{\circ}$ (脱水物に換算して400mg、無水エタノール、20mL、100mm)

3 水分: 4.0~5.0%

4 重金属: 10ppm以下

5 強熱残分: 0.10%以下(1g)

— 試験法 —

1 力価試験 (1) 円筒平板法 ① 培地 力価試験法 I の2の(1)の①の I の培地を用いる。ただし、pHは、7.8~8.0とする。

② 試験菌 *Staphylococcus aureus* ATCC 6538Pを用いる。

③ 参照希釈液 力価試験用アジスロマイシン約25mgを精密に量り、メタノール25mLを加えて溶かした後、0.1mol/Lリン酸塩緩衝液(pH8.0)を加えて約500 μ g(力価)/mLの濃度の明らかな原液を作る。原液は、5 $^{\circ}$ C以下に保存し、7日以内に使用する。用時、原液適当量を正確に量り、同緩衝液で正確に希釈して20 μ g(力価)/mL及び5 μ g(力価)/mLの希釈液を作る。

④ 試料溶液 本品約25mg(力価)(推定値)に対応する量を精密に量り、メタノール25mLを加えて溶かした後、0.1mol/Lリン酸塩緩衝液(pH8.0)を加えて約500 μ g(力価)/mL(推定値)の溶液を作る。この液適当量を正確に量り、同緩衝液で正確に希釈して20 μ g(力価)/mL(推定値)及び5 μ g(力価)/mL(推定値)の試料溶液を作る。

(2) 液体クロマトグラフ法 本品約50mg(力価)(推定値)及び力価試験用アジスロマイシン約50mg(力価)に対応する量を精密に量り、それぞれアセトニトリル・水混液(3:2)に溶かし、内標準溶液2mLずつを正確に加えた後、アセトニトリル・水混液(3:2)を加えて50mLとし、試験溶液及び参照溶液とする。試料溶液及び参照溶液5 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対する本品及び力価試験用アジスロマイシンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

本品1mg中の μ g(力価) = $(Q_T/Q_S) \times (\text{力価試験用アジスロマイシンの採取量中のmg(力価)}) / \text{本品の採取量(mg)} \times 1,000$

内標準溶液 4, 4'-ビス(ジエチルアミノ)ベンゾフェノンのアセトニトリル溶液(3 \rightarrow 4,000)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 215nm)

カラム: 内径約4mm、長さ約25cmのステンレス管に平均粒子径5 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシル化ポリビニルアルコールゲルホリマーを充てんする。

カラム温度: 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: リン酸一水素カリウム6.97gに水約750mLを加えて溶かし、水酸化カリウム試液を用いてpHを11.0に調整した後、水を加えて1,000mLとする。この液400mLに液体クロマトグラフ用アセトニトリル600mLを加える。

流量: アジスロマイシンの保持時間が約10分になるように調整する。

カラムの選定: 参照溶液5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、力価試験用アジスロマイシン、内標準物質の順に溶出し、その分離度が2.0以上のものを用いる。

2 重金属試験 本品1.0gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液1.0mLを加える。

アジスロマイシン、力価試験用〔USP24 Azithromycin RS〕ただし、力価は標準アジスロマイシンとの比較により定める。

バニリン試液 バニリン3gをエタノール100mLに溶かし、硫酸1.5mLを加える。

4、4′-ビス(ジエチルアミノ)ベンゾフェノン〔(C₂H₅)₂NC₆H₄〕₂CO 本品は、淡黄色の結晶であり、含量98%以上である。

液体クロマトグラフ用オクタデシル化ポリビニルアルコールゲルポリマー 液体クロマトグラフ用に製造したもの。

アジスロマイシン 水和物錠
Azithromycin Hydrate Tablets

本品は、「アジスロマイシン 水和物」の錠剤である。

規格 1 本品は、表示された力価の95~105%を含む。

2 溶出試験：適合

—— 試験法 ——

1 力価試験 (1) 円筒平板法 「アジスロマイシン 水和物」の力価試験(1)を準用する。ただし、その試料溶液は、次のとおりとする。

試料溶液 本品5個以上をとり、その重量を精密に量り、粉末とする。本品の表示力価に従い、約100mg(力価)に対応する量を精密に量り、メタノール100mLを加えて激しくかき混ぜた後、0.1mol/Lリン酸塩緩衝液(pH8.0)を加えて約500μg(力価)/mLの溶液を作る。必要がある場合にはろ過又は遠心分離する。この液適当量を正確に量り、同緩衝液で正確に希釈して20μg(力価)/mL及び5μg(力価)/mLの試料溶液を作る。

(2) 液体クロマトグラフ法 「アジスロマイシン 水和物」の力価試験(2)を準用する。

ただし、その試料溶液は、次のとおりとする。

試料溶液 本品5個以上をとり、その重量を精密に量り、粉末とする。本品の表示力価に従い、約100mg(力価)に対応する量を精密に量り、内標準溶液4mLを正確に加えた後、アセトニトリル・水混液(3:2)を加えて100mLとする。激しくかき混ぜた後、必要がある場合にはろ過又は遠心分離し、試料溶液とする。

2 溶出試験 本品1個をとり、試験液にpH6.5のリン酸塩緩衝液900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分75回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mLをとり、孔径0.8μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、内標準溶液4mLを正確に加え、リン酸三ナトリウム溶液(19→125)・水酸化カリウム試液混液(3:1)400μLを加えて試料溶液とする。別に力価試験用アジスロマイシン約56mg(力価)に対応する量を精密に量り、試験液に溶かし、正確に200mLとする。この液5mLを正確に量り、内標準溶液4mLを正確に加え、リン酸三ナトリウム溶液(19→125)・水酸化カリウム試液混液(3:1)400μLを加えて参照溶液とする。試料溶液及び参照溶液50μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するアジスロマイシンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求め、
本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

アジスロマイシン 水和物(C₃₈H₇₂N₂O₁₂・2H₂O)の表示力価に対する溶出率(%) = $W_S \times (Q_T / Q_S) \times (1 / C) \times 450$

W_S : 力価試験用アジスロマイシンの力価(mg)

C : 1錠中のアジスロマイシン 水和物(C₃₈H₇₂N₂O₁₂・2H₂O)の表示力価(mg)

内標準溶液 4、4′-ビス(ジエチルアミノ)ベンゾフェノンのアセトニトリル溶液(21→2,000,000)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：215nm)

カラム：内径約4mm、長さ約25cmのステンレス管に平均粒子径5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシル化ポリビニルアルコールゲルポリマーを充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：リン酸一水素カリウム6.97gに水約750mLを加えて溶かし、水酸化カリウム試液を用いてpHを11.0に調整した後、水を加えて1,000mLとする。この液400mLに液体クロマトグラフ用アセトニトリル600mLを加える。

流量：アジスロマイシンの保持時間が約10分になるように調整する。

カラムの選定：参照溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、力価試験用アジスロマイシン、内標準物質の順に溶出し、その分離度が2.0以上のものを用いる。

アジスロマイシン 水和物散
Azithromycin Hydrate Powder

本品は、「アジスロマイシン 水和物」の散剤である。

規格 本品は、表示された力価の95~105%を含む。

—— 試験法 ——

力価試験 (1) 円筒平板法 「アジスロマイシン 水和物」の力価試験(1)を準用する。ただし、その試料溶液は、次のとおりとする。

試料溶液 本品の表示力価に従い、約100mg(力価)(推定値)に対応する量を精密に量り、メタノール100mLを加えて激しくかき混ぜた後、0.1mol/Lリン酸塩緩衝液(pH8.0)を加えて約500 μ g(力価)/mLの溶液を作る。必要がある場合にはろ過又は遠心分離する。この液適当量を正確に量り、同緩衝液で正確に希釈して20 μ g(力価)/mL及び5 μ g(力価)/mLの試料溶液を作る。

(2) 液体クロマトグラフ法 「アジスロマイシン 水和物」の力価試験(2)を準用する。ただし、その試料溶液、参照溶液及び内標準溶液は、次のとおりとする。

試料溶液 本品の表示力価に従い、約100mg(力価)に対応する量を精密に量り、内標準溶液4mLを正確に加えた後、メタノールを加えて100mLとする。激しくかき混ぜた後、必要がある場合にはろ過又は遠心分離し、試料溶液とする。

参照溶液 力価試験用アジスロマイシン約50mg(力価)に対応する量を精密に量り、メタノールに溶かし、内標準溶液2mLを正確に加えた後、メタノールを加えて50mLとし、参照溶液とする。

内標準溶液 4, 4' -ビス(ジエチルアミノ)ベンゾフェノンのメタノール溶液(3 \rightarrow 4,000)

アジスロマイシン 水和物カプセル
Azithromycin Hydrate Capsules

本品は、「アジスロマイシン 水和物」のカプセル剤である。

規格 1 本品は、表示された力価の95~105%を含む。

2 溶出試験：適合

—— 試験法 ——

1 力価試験 (1) 円筒平板法 「アジスロマイシン 水和物」の力価試験(1)を準用する。ただし、その試料溶液は、次のとおりとする。

試料溶液 本品5個以上をとり、その重量を精密に量り、カプセルを切り開いて内容物を取り出し、よく混和する。カプセルは、必要がある場合には少量のエーテルを用いてよく洗浄し、室温に放置して付着したエーテルを揮散させた後、その重量を精密に量り、内容物の重量を計算する。本品の表示力価に従い、約100mg(力価)に対応する量を精密に量り、メタノール100mLを加えて激しくかき混ぜた後、0.1mol/Lリン酸塩緩衝液(pH8.0)を加えて約500 μ g(力価)/mLの濃度の明らかな溶液を作る。必要がある場合にはろ過又は遠心分離する。この液適当量を正確に量り、同緩衝液で正確に希釈して20 μ g(力価)/mL及び5 μ g(力価)/mLの試料溶液を作る。

(2) 液体クロマトグラフ法 「アジスロマイシン 水和物」の力価試験(2)を準用する。ただし、その試料溶液は、次のとおりとする。

試料溶液 本品5個以上をとり、その重量を精密に量り、カプセルを切り開いて内容物を取り出し、よく混和する。カプセルは、必要がある場合には少量のエーテルを用いてよく洗浄し、室温に放置して、付着したエーテルを揮散させた後、その重量を精密に量り、内容物の重量を計算する。本品の表示力価に従い、約100mg(力価)に対応する量を精密に量り、内標準液4mLを正確に加えた後、アセトニトリル・水混液(3:2)を加えて100mLとする。激しくかき混ぜた後、必要がある場合にはろ過又は遠心分離し、試料溶液とする。

2 溶出試験 本品1個をとり、試験液にpH6.5のリン酸塩緩衝液900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分75回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mLをとり、孔径0.8 μ m以下のメンブランフィルターがろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、内標準溶液4mLを正確に加え、リン酸三ナトリウム溶液(19 \rightarrow 125)・水酸化カリウム試液混液(3:1)400 μ Lを加えて試料溶液とする。別に力価試験用アジスロマイシン約22mg(力価)に対応する量を精密に量り、試験液に溶かし、正確に200mLとする。この液5mLを正確に量り、内標準溶液4mLを正確に加え、リン酸三ナトリウム溶液(19 \rightarrow 125)・水酸化カリウム試液混液(3:1)400 μ Lを加えて参照溶液とする。試料溶液及び参照溶液50 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するアジスロマイシンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

アジスロマイシン 水和物($C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$)の表示力価に対する溶出率(%) = $W_S \times (Q_T / Q_S) \times (1/C) \times 450$

W_S : 力価試験用アジスロマイシンの力価(mg)

C : 1カプセル中のアジスロマイシン 水和物($C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$)の表示力価(mg)

内標準溶液 4, 4' -ビス(ジエチルアミノ)ベンゾフェノンのアセトニトリル溶液(21 \rightarrow 5,000,000)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 215nm)

カラム: 内径約4mm、長さ約25cmのステンレス管に平均粒子径5 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシル化ポリビニルアルコールゲルポリマーを充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：リン酸一水素カリウム6.97gに水約750mLを加えて溶かし、水酸化カリウム試液を用いてpHを11.0に調整した後、水を加えて1,000mLとする。この液400mLに液体クロマトグラフ用アセトニトリル600mLを加える。

流量：アジスロマイシンの保持時間が約10分になるように調整する。

カラムの選定：参照溶液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、力価試験用アジスロマイシン、内標準物質の順に溶出し、その分離度が2.0以上のものを用いる。