

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス
政策研究事業

生物学的製剤基準のあり方に関する研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石井 孝司

令和4(2022)年 3月

目 次

頁

I.	総括研究報告	
	生物学的製剤基準のあり方に関する研究	
	研究代表者 石井 孝司	1
II.	分担研究報告	
1.	マイコプラズマ否定試験の国際的調和に関する研究	
	石井 孝司	7
2.	生物学的製剤基準と日本薬局方との関係性の整理に向けた検討	
	深澤 征義	23
3.	生物基の記載内容の統一、定期的な改正を行うシステムの検討に関する研究	
	藤田賢太郎	31

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

総括研究報告書

生物学的製剤基準のあり方に関する研究

研究代表者 石井 孝司 国立感染症研究所 品質保証・管理部 部長

生物学的製剤基準（生物基）は、薬機法第 42 条に基づいて制定された生物学的製剤の基準集であり、通則、医薬品各条、一般試験法からなる。昭和 46 年に公示された後、生物学的製剤に関する技術の急速な進歩及び試験法の発達等の状況に対処し、時代に則した基準とするため、3 回の全面改正が行われている。通則は生物基を運用する上で解釈を統一するために必要な一般的事項を規定し、各条は個々の製剤の品質規程であって、製剤の本質及び性状、製法、試験、貯法及び有効期間等から構成されるが、製法に関しては必要最小限のことしか示しておらず、各製剤の製法の詳細は、製造販売承認書（承認書）に示されている。

これまで生物基は、全面改正以外にも数度の中規模改正や個々の製剤の追加や変更に対応する改正を行ってきたが、パッチワーク的な項目追加や改正の繰り返しにより製剤ごとの記載の粒度がかなり異なってきた。記載に揺れがある箇所も増加しており、全体的な記載の統一が求められている。その中で、記載全体を簡素化し、試験の詳細は承認書に任せるべきという考え方も検討すべきと思われる。日本薬局方（日局）においては、原案作成のための要領が定められて公表されていることもあり、各条間のばらつきが抑えられている。また日局は 10 年ごとの全面見直しが法令で定められており、日局原案検討委員会も存在し、本委員会でも内容の改正について定期的な討議が行われている。しかしながらこのような法令や組織は生物基には存在しないため、大局的な見地に立った改正を行うことが困難であり、この点も小規模な改正の繰り返しとなってしまう原因と考えられる。さらに、国際薬局方（IP）、欧州薬局方（EP）や米国薬局方（USP）、WHO Recommendations/Guidelines などに規定される海外の規格及び試験方法と日本の生物基との間に齟齬がある部分がある点も指摘されてきており、WHO Recommendations/Guidelines 等とのハーモナイゼーションも課題とされている。海外と同様に、生物基は局方と統合すべきではないかとの指摘もあり、検討すべき課題と考えられる。

本研究班は、上記のような生物基に存在する問題点を明確化し、解決策を提示することを目的とする。一方で、すでに生物基に記載されている試験項目について、その妥当性の検証を行う。また、新しい技術を用いた生物製剤の品質管理に関する試験法についても、生物基への収載についての検討を行う。

研究分担者

深澤 征義 国立感染症研究所
細胞化学部 部長
藤田賢太郎 国立感染症研究所
品質保証・管理部 主任研究官

研究協力者

見理 剛 国立感染症研究所
細菌第二部 部長
萩原 健一 国立感染症研究所
細胞化学部 主任研究官

齊藤 恭子 国立感染症研究所
細胞化学部 主任研究官

水池 彩 国立感染症研究所
細胞化学部 研究官

落合 雅樹 国立感染症研究所
品質保証・管理部 室長

内藤誠之郎 国立感染症研究所
品質保証・管理部 主任研究官

湯浅 磨里 国立感染症研究所
品質保証・管理部 主任研究官

板村 繁之 国立感染症研究所
品質保証・管理部 主任研究官

木所 稔 国立感染症研究所
品質保証・管理部 主任研究官

A. 研究目的

生物学的製剤基準（生物基）は、薬機法第42条に基づいて制定された生物学的製剤の基準集であり、通則、医薬品各条、一般試験法からなる。昭和46年に公示された後、生物学的製剤に関する技術の急速な進歩及び試験法の発達等の状況に対処し、時代に則した基準とするため、3回の全面改正が行われている。通則は生物基を運用する上で解釈を統一するために必要な一般的事項を規定し、各条は個々の製剤の品質規程であって、製剤の本質及び性状、製法、試験、貯法及び有効期間等から構成されるが、製法に関しては必要最小限のことしか示しておらず、各製剤の製法の詳細は、製造販売承認書（承認書）に示されている。

これまで生物基は、全面改正以外にも数度の中規模改正や個々の製剤の追加や変更に対応する改正を行ってきたが、パッチワーク的な項目追加や改正の繰り返しにより製剤ごとの記載の粒度がかなり異なってきた。

ている。記載に揺れがある箇所も増加しており、全体的な記載の統一が求められている。その中で、記載全体を簡素化し、試験の詳細は承認書に任せるべきという考え方も検討すべきと思われる。日本薬局方（日局）においては、原案作成のための要領が定められて公表されていることもあり、各条間のばらつきが抑えられている。また日局は10年ごとの全面見直しが法令で定められており、日局原案検討委員会も存在し、本委員会での内容の改正について定期的な討議が行われている。しかしながらこのような法令や組織は生物基には存在しないため、大局的な見地に立った改正を行うことが困難であり、この点も小規模な改正の繰り返しとなってしまう原因と考えられる。さらに、国際薬局方（IP）、欧州薬局方（EP）や米国薬局方（USP）、WHO Recommendations/Guidelinesなどに規定される海外の規格及び試験方法と日本の生物基との間に齟齬がある部分がある点も指摘されてきており、WHO Recommendations/Guidelines等とのハーモナイゼーションも課題とされている。海外と同様に、生物基は局方と統合すべきではないかとの指摘もあり、検討すべき課題と考えられる。

本研究班は、上記のような生物基に存在する問題点を明確化し、解決策を提示することを目的とする。一方で、すでに生物基に記載されている試験項目について、その妥当性の検証を行う。また、新しい技術を用いた生物製剤の品質管理に関する試験法についても、生物基への収載についての検討を行う。

B. 研究方法

生物基の記載内容の統一、定期的な改正を

行うシステムの検討

生物基の全体を精査し、表記上の問題、記載の不統一、不整合等を含め、問題点の洗い出しを行った。また、過去のパブリックコメントや、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会、生物基に関する研究班（「医薬品を巡る環境の変化等に対応した生物学的製剤基準の改正のための研究」（H21-医薬-一般-006）、「医薬品を巡る環境の変化と生物学的製剤基準の在り方に関する研究」（H23-医薬-指定-006））等において寄せられた意見、平成25年9月12日及び令和2年5月13日に告示された生物基の一部改正（中規模改正）の際に製薬業界等から寄せられた意見等を参考に、課題の抽出及び検討を行った。

生物学的製剤基準と日本薬局方との関係性の整理に向けた検討

令和4年4月時点で、医薬品各条には、生物基に97品目、日局に2033品目が記載されており、両者に記載されている品目数は20である。両者に記載されている品目については、重複や齟齬が存在することも指摘されており、これには、生物基の改正が計画的に行われていないなど、様々な問題点が考えられている。まず本年度は、生物基、日局に記載されているまえがき、通則、および各条等で共通する項目について、記載の比較検討を行った。

マイコプラズマ否定試験の国際的調和についての検討

製造工程で用いられる培養細胞にマイコプラズマの汚染がないことを示すために、マイコプラズマ否定試験が行われる。日本においては日局と生物基に本試験が記載されてお

り、EP、USPにも本試験は記載されている。近年、薬局方に記載されている試験法については、薬局方検討会議において日局、EP、USP（三薬局方）間の国際調和の推進が図られており、また、日米EU医薬品規制調和国際会議（The International Council for Harmonisation, ICH）が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野での調和の促進を図るための活動も行われている。これらの基準には、マイコプラズマ否定試験法の種類として3種（培養法、指標細胞を用いた染色法、核酸増幅法。ただしUSPのみ酵素蛍光法も記載あり）が記載されているが、中でも特に日本の生物基に一般試験法として記載されている試験法は他の基準と比較してかなりの違いがあり、上記の調和を図るには難しい点が多い。本研究では、生物基、日局、EP、USPに記載されているマイコプラズマ関連試験の比較を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、倫理面への配慮が必要となる事項はない。

C. 研究結果と考察

生物基の記載内容の統一、定期的な改正を行うシステムの検討

以下に挙げる点についての検討が必要と考えられた。

- ・用語・用字等の不統一について
- ・標準品、参照品、試験毒素等における不整合等について
- ・試薬・試液、緩衝液、培地等における不整合等について
- ・標準品、参照品、標準物質について
- ・一点記載の温度の許容範囲について

・「別に規定する」や「別に定める」の定義について

・試験項目の立て方（特に無菌試験）について

・製法（製造方法）の記載の詳細度について

・試験法の記載の詳細度について

・通則 34、35 の取扱い等について

・一部改正により生じる不整合等について等

生物学的製剤基準と日本薬局方との関係性の整理に向けた検討

これまで生物基、日局ともに度重なる改正が行われて来ているにもかかわらず、表記の統一が図られていない点が多いことが、あらためて明らかになった。今後、生物基と日局、さらには、IP、EP、USP、WHO Recommendations/Guidelines などと整合性を取っていく上でも、国内の基準については、早急にすり合わせを行うべきと思われる。さらに、生物基・日局における各条医薬品の適否の判断基準における性状、貯法、及び有効期間の項の取り扱いについては、あらためて議論する必要があるかもしれない。また、生物基においては有効期間の記載方法が、“有効期間は承認された期間とする。”との表記も多くなっており、承認書の記載との関係についても考慮した上で考える必要があるだろう。

今回の調査では、主に生物基と日局間の比較に焦点を当てたが、生物基内においても多数の記載不統一が見られる。例えば、温度表記や%表記で○～△、○±△が混在している。また、加熱・加温表記の不統一も多数ある。この点についても大改正時に改訂を議論すべきと思われる。

マイコプラズマ否定試験の国際的調和についての検討

各基準のマイコプラズマ関連試験

生物基、日局、EP では、「マイコプラズマ否定試験法」として、A 培養法、B 指標細胞法、C 核酸増幅法の記載がある。USP では、<63> Mycoplasma Tests に A 培養法と B 指標細胞法が記載されており、<1127> Nucleic Acid-Based Techniques - Amplification の C 核酸増幅法と D 酵素蛍光法が、マイコプラズマの試験としても使用できるとされている。培養法、指標細胞法、核酸増幅法それぞれについて生物基、日局、EP、USP に記載された方法の比較を行った。特に検討が必要と考えられる点は以下のとおりである。

調和のために考慮が必要なポイント 1

A、B、C のどの試験を選択するのが、マイコプラズマ否定試験の必須条件か、基準間で統一されていない。調和のためにはこの整理が必要と思われる。生物基では、A 培養法による試験が必須であり、これを B または C のみに置きかえて試験が実施できる書き方にはなっていない。この点は日局、EP のような形がよいのかもしれない。

調和のために考慮が必要なポイント 2

EP、USP では培地性能試験、発育阻止活性試験の手順は検体の試験と同じ手順にしている（試験が一体化している）のに対し、生物基は培地性能試験、発育阻止因子試験を、検体の試験の手順とは別にしている。日局もこの点はあいまいな作りになっている。

調和のために考慮が必要なポイント 3

生物基の増菌培養法の部分が他の基準と大きく異なっている。この部分を日局、EP、USP の液体培地法と同じ形式に変更できれば、基準間の違いが少なくなる。生物基の増菌培養法は、科学的な観点からは、日局、EP、USP の液体培地法よりマイコプラズマの検出感度などが優れているという根拠はないと思われる（供される検体量も少ない）が、液体培地法に変更する場合、判定には液体培地の色調変化ではなく、カンテン培地のコロニー観察が必要になる。

調和のために考慮が必要なポイント 4

生物基も他の基準のように、核酸増幅法（バリデートされた NAT）のみでマイコプラズマ否定試験を実施できるようにするのなら、C 核酸増幅法の内容はもっと詳しい記載が必要と思われる（日局の C 核酸増幅法（NAT）の記載されている内容程度）。現行の生物基の C 核酸増幅法の記載内容だけでは、試験法として利用しようとする NAT 法を用意したとしても、それをどのように評価しバリデートするのかがあまり詳しく書かれておらず、難があると思われる。

D. 結論

生物基の記載内容の統一、定期的な改正を行うシステムの検討

本研究では、今後の生物基原案の作成や生物基のあり方の検討に資することを目的として、生物基全体の精査を行い、問題点、課題の抽出及び検討を行った。その結果、表記、記載の不統一や不整合等が多く認められ、また、用語の定義や規定の適用範囲、適用方法、運用上の取扱い等が不明確で読み手によっ

て異なる解釈につながるおそれがある事項も存在した。したがって、生物基原案の作成や生物基の規定の解釈、運用等に係る指針のような公的文書が必要と考えられた。また、近年の生物学的製剤を取り巻く状況の変化を踏まえ、生物基に規定すべき事項を含め、生物基のあり方の検討、見直しを行う必要があると考えられ、どのような組織がそれを行うか等についても、更なる検討が必要と考えられた。

生物学的製剤基準と日本薬局方との関係性の整理に向けた検討

日局の通則および各条の項目と生物基の表現を比較精査した結果、細かな齟齬や表現の不統一が多数見出されたことから、生物基・日局各専門家により、不統一の解消に向けた具体的な作業を早急に開始すべきと思われる。検討に際しては、IP、EP、USP、WHO Recommendations /Guidelines などとの整合性も取りつつ進められると、より今後の国際的ハーモナイゼーションが円滑に進められると思われる。

マイコプラズマ否定試験の国際的調和についての検討

本研究では、生物基のマイコプラズマ否定試験法について、三薬局方との調和のために考慮が必要なポイントについて検討した。A 培養法、B 指標細胞法、C 核酸増幅法、のどの試験を選択するのがマイコプラズマ否定試験の必須条件かが基準間で統一されていない点については、生物基で A が必須とされ、B と C は併用のみ可とされている記載を、日局、EP のような記載（A および/または B を行い、バリデーションされていれば

A や B の代わりに C も可能) に揃えていくことが望ましいと思われる。

次に試験法について、生物基のマイコプラズマ否定試験法で他の基準と大きな違いがあるのは、A 培養法である。特に大きな違いがあるのが、A の検体の試験での増菌培養法である。この試験を日局と同じ試験法に揃えることができれば、三薬局方との違いは少なくなる。ただ、このような変更は、生物基の一般試験法を準用してマイコプラズマ否定試験を実施している国内メーカーへの影響が大きく、生物基の試験法を改定する場合、現在の各メーカーのマイコプラズマ否定試験実施状況の調査は必須と考えられた。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

関連資料

1. 生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）
2. 第十八改正日本薬局方（令和3年厚生労働省告示第220号）
3. 第十八改正日本薬局方原案作成要領
4. 生物学的製剤基準解説 2007年版
5. 血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査（NAT）の実施に関するガイドライン
6. 欧州薬局方 第10版
7. 米国薬局方 第43版

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
生物学的製剤基準のあり方に関する研究

分担研究報告書

マイコプラズマ否定試験の国際的調和に関する研究

研究分担者 石井 孝司 国立感染症研究所 品質保証・管理部 部長
研究協力者 見理 剛 国立感染症研究所 細菌第二部 部長

研究要旨：マイコプラズマは自己増殖能を持つ最小のバクテリアで、ヒト、哺乳類、爬虫類、昆虫、植物等に寄生して広く存在する。培養細胞を汚染した場合、細胞に対して増殖や代謝機能抑制等の悪影響を与える場合があり、また汚染された培養細胞を用いて生産されるワクチン等の生物学的製剤に混入する可能性もある。生物学的製剤がマイコプラズマにより汚染されていないことは、その安全性を担保する上で重要であり、マイコプラズマ否定試験は、日本薬局方（JP）、生物学的製剤基準（生物基）、欧州薬局方（European Pharmacopoeia, EP）、米国薬局方（United States Pharmacopeia, USP）等各国の薬局方に収載されている。しかしながら、これらの局方等に収載されている試験法には異なる点も多く、国際的調和の観点から、JPや生物基の試験法を他の基準と調和させる必要性が唱えられている。本研究では、生物基のマイコプラズマ否定試験法について、調和のために考慮が必要なポイントについて検討した。

A. 研究目的

マイコプラズマは自己増殖能を持つ最小のバクテリアである。ゲノムサイズが550~1400kBp程度と非常に小さく、細胞壁を欠損している。ヒト、哺乳類、爬虫類、昆虫、植物などの真核生物細胞に付着して寄生し、病原菌であるものも多い。

マイコプラズマは0.22 μ m フィルターを通過するため、細胞培養用の培地を濾過滅菌しても除去できず、培養細胞を汚染することがある。その場合、細胞に対して増殖や代謝機能抑制等の悪影響を与える場合が多い。このような細胞を用いて生産されたワクチン等の生物学的製剤には、マイコプラズマが混入している可能性があり、製剤

の安全性を確保するためには、マイコプラズマの汚染がないことを調べる必要がある。

製造工程で用いられる培養細胞にマイコプラズマの汚染がないことを示すために、マイコプラズマ否定試験が行われる。日本においてはJPと生物基に本試験が記載されており、EP、USPにも本試験は記載されている。近年、薬局方に収載されている試験法については、薬局方検討会議においてJP、EP、USP（三薬局方）間の国際調和の推進が図られており、また、日米EU医薬品規制調和国际会議（The International Council for Harmonisation, ICH）が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野での調和の促進を図るための活

動も行われている。これらの基準には、マイコプラズマ否定試験法の種類として3種（培養法、指標細胞を用いた染色法、核酸増幅法。ただし USP のみ酵素蛍光法も記載あり）が記載されているが、中でも特に日本の生物基に一般試験法として収載されている試験法は他の基準と比較してかなりの違いがあり、上記の調和を図るには難しい点が多い。

米国あるいは欧州のメーカーが製造販売する生物学的製剤は、USP あるいは EP に記載されているマイコプラズマ否定試験を準用して品質管理を行っているが、これらの試験は生物基に記載されている手法と異なるため、一般試験法のマイコプラズマ否定試験を準用することができず、個別に記載せざるを得ない。しかしながら、生物基の記載を EP、USP の記載に揃えようとすると、現在の一般試験法を用いている国内メーカーに多大な影響が出ることになる。

本研究では、上記のような問題点の解決を目標として、生物基のマイコプラズマ否定試験法を三薬局方と調和させようとする観点で見た場合に、特に重要と思われる点について検討を行った。

B. 研究方法

生物基、JP、EP、USP に記載されているマイコプラズマ関連試験の比較を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、倫理面への配慮が必要となる事項はない。

C. 研究結果

各基準のマイコプラズマ関連試験（表 1）生物基、JP、EP では、「マイコプラズマ否定試験法」として、A 培養法、B 指標細胞法、C 核酸増幅法の記載がある。USP では、<63> Mycoplasma Tests に A 培養法と B 指標細胞法が記載されており、<1127> Nucleic Acid-Based Techniques - Amplification の C 核酸増幅法と D 酵素蛍光法が、マイコプラズマの試験としても使用できるとされている。

A 培養法について（表 2）

EP と USP では 3 種類の培地を記載しており、検出しようとするマイコプラズマ種に応じて使い分けする。一番汎用的なのは Hayflick 培地であり、これが使われる場合が多いと考えられる。JP では「生物学的製剤基準に記載されているものを参考にする」とされている。

生物基のマイコプラズマ否定試験用培地は、組成的には Hayflick 培地と同等と考えてよい。「マイコプラズマ否定試験用培地 I」はブドウ糖を添加しており、「マイコプラズマ否定試験用培地 II」はアルギニンを添加している。ブドウ糖とアルギニンを添加することによって、マイコプラズマが増殖した時の培地の色調変化がわかりやすくなり、判定はしやすくなる（ブドウ糖分解性マイコプラズマがブドウ糖添加培地に増殖すると pH 変化で黄色へ、同様にアルギニン分解性マイコプラズマがアルギニン添加培地に増殖すると赤色への変色ははっきり見られる）。検出されたマイコプラズマがブドウ

糖分解性かアルギニン分解性かわかれば、種の推定にも役立つ。EP、USP では培地にブドウ糖とアルギニンを添加していない。これらを添加しなくてもマイコプラズマの増殖による培地の色調変化は起こる。ただし、少しわかりにくく、増殖が起きているかの判定はカンテン培地への移植が頼りになる。

培地性能試験と発育阻止因子試験について 培地性能試験

培地性能試験は通常、培地の調製ロットごと、または試験ごとに行う。表 3 に各基準の培地性能試験の概略を記す。

液体培地の性能について、生物基は培地の色調変化で判定し、カンテン培地に移植はせず、培養期間も 7 日と短い。一方、EP、USP では液体培地をカンテン培地に移植して判定する（検体の試験と同じ手順）。JP は培地性能試験の培養手順を詳しく書いていないので、生物基の手順でも EP、USP の手順でもあてはまる。

カンテン培地の性能試験には各基準で大きな違いは無い。

発育阻止因子試験

本試験は、被検検体がマイコプラズマの発育阻止活性を有するかについて、試験前に 1 度評価を行うものである。表 4 に各基準の発育阻止因子試験の概略を記す。製造方法などに大きな変更が無い限り、ロットごとに実施する必要は無い。マイコプラズマ否定試験の対象となる検体はマイコプラズマの発育を阻止する活性を含んでいるこ

とも多い（細胞培養液に加えられた抗菌薬など）。

EP、USP は、発育阻止因子試験も培地性能試験と同様に検体の試験と同じ条件で実施すると考えてよい。同じ試験手順に、陽性対照菌、検体を加えた場合を見ることによって、培地性能、発育阻止活性の確認を行う考え方になっている。一方、生物基は、発育阻止因子試験の方法も、培地性能試験同様、検体の試験とは区別して設定しているように思われる。JP は生物基の方法を参考にできるとしている。また、生物基においては、検体に強い発育阻止因子が認められたとき、メンブランフィルターを使用する方法を選択できる点が他と異なっている（後述の「メンブランフィルター法について」を参照）。

検体の試験

表 5 に各基準の培養法の検体の試験の実施方法の概略を記す。また、各基準の培養法における検体の試験方法の概略を、図 1 から 4 に示す。

生物基の②増菌培養法は他の基準と大きく異なっており、各基準の調和のためにはこの検討が重要と思われる。また、生物基では、検体に強い発育阻止因子活性が認められる場合③メンブランフィルターを使用する方法（図 2）のみで培養法が実施可能とされているが、これは生物基独自であり、他の基準にはない。

EP、USP の試験法（図 4）は JP と似ているが、培養期間が 1 週間長い。また、EP は他の基準の培養温度の上限より 1℃高い

(38℃)。

B 指標細胞を用いた核染色法について (表 5)

指標細胞を用いた核染色法は、どの基準もほぼ同様な記載になっているが、EP のみこの方法だけでマイコプラズマ否定試験が実施できる書き方になっている。他の基準では基本的に培養法と併用する方法になっている (表 1)。なお、USP の培養温度の上限は他の基準より 1℃ 低い。

生物基、JP では蛍光顕微鏡観察の際の励起波長やフィルターなどの情報が無い。これは記載してもよいかもしれない。

C 核酸増幅法 (NAT) について (表 6)

核酸増幅法はどの基準でも基本的な考え方は同じだが、記載のしかたには違いがある。USP の核酸増幅法は、マイコプラズマ否定試験の項目 (<63> Mycoplasma Tests) の中に記載されているのではなく、核酸増幅検査全般を扱う項目 (<1127> Nucleic Acid-Based Techniques–Amplification) の中に書かれている。このため、マイコプラズマに特化した NAT 法の記載にはなっていない。一方、EP と JP の記載はマイコプラズマ否定試験についてのものであり、記載内容はかなり似ている。

D. 考察

各基準のマイコプラズマ関連試験

調和のために考慮が必要なポイント 1

・ A、B、C のどの試験を選択するのが、マイコプラズマ否定試験の必須条件か、基

準間で統一されていない。調和のためにはこの整理が必要と思われる。生物基では、A 培養法による試験が必須であり、これを B または C のみに置きかえて試験が実施できる書き方にはなっていない。この点は JP、EP のような形がよいのかもしれない。

・ 生物基のマイコプラズマ否定試験法で、他の基準と大きな違いがあるのは、A 培養法である。B 指標細胞法と C 核酸増幅法にも違いはあるが、培養法に比べれば調和は容易と思われる。

A 培養法について

各基準 (特に EP と USP) で記載している培地は、推奨される培地を例示する書き方であり、培地性能試験に適合するならば他の培地も使用できる。

各基準における培地の種類や組成に、ある程度の違いがあっても、培地性能試験によって培地の同等性が担保できるならよいと思われる。培地組成を厳密に同じにするような調和はあまり必要ないと思われる。

培地性能試験と発育阻止因子試験について 培地性能試験

培地が陽性対照菌を増殖させる能力があることを示せばよい試験なので、生物基と EP、USP の方法でどちらが特に優れているということはない。カンテン培地への植え継ぎの有無で、培地性能試験の試験精度に大きな違いがあるとは思えない。

現行の生物基の培地性能試験に問題は無い。しかし EP、USP と調和を考えるなら、培地性能試験の違いは調整した方がよいと

思われる。

発育阻止因子試験

発育阻止因子試験も生物基の方法に問題があるわけではないが、EP、USP と調和を考えるなら、調整した方がよいと思われる。

調和のために考慮が必要なポイント 2

EP、USP では培地性能試験、発育阻止活性試験の手順は検体の試験と同じ手順にしている（試験が一体化している）のに対し、生物基は培地性能試験、発育阻止因子試験を、検体の試験の手順とは別にしている。JP もこの点はあいまいな作りになっている。

検体の試験

調和のために考慮が必要なポイント 3

生物基の増菌培養法の部分が他の基準と大きく異なっている。この部分を JP、EP、USP の液体培地法と同じ形式に変更できれば、基準間の違いが少なくなる。生物基の増菌培養法は、科学的な観点からは、JP、EP、USP の液体培地法よりマイコプラズマの検出感度などが優れているという根拠はないと思われる（供される検体量も少ない）が、液体培地法に変更する場合、判定には液体培地の色調変化ではなく、カンテン培地のコロニー観察が必要になる、

なお、生物基の増菌培養法を JP、EP、USP の液体培地法のように変更する場合は、国内製造メーカーにどのくらい負担や不具合が生じるかについての調査が必要である。

生物基のメンブランフィルター法について

生物基のマイコプラズマ否定試験法が適用される検体は、強い発育阻害活性を含むものもあると考えられる。培養細胞系に添加された抗菌薬などは、濃度によっては希釈だけでは十分に活性を下げることができず、メンブランフィルター法の使用が不可欠なケースもあると思われる。生物基のメンブランフィルター法の要否の判断は、国内メーカーの状況の調査が必要だと思われる（ただし、H23 年度の厚労科研究研究班で行われた製造業者へのアンケートでは、メンブランフィルター法を使用している例は多くないように見える）。

もし、メンブランフィルター法が不可欠なケースがあるようであれば、生物基にはこのままメンブランフィルター法を残してよいかもしれない（生物基の直接塗抹培養法や増菌培養法の試験を JP や EP のように変更した場合は、検体量を同じにする調整は必要）。生物基にメンブランフィルター法が残っていても、海外基準で試験された製剤が、生物基に適合しないことは起こらない。逆にメンブランフィルター法が適用された国内メーカーの製剤が海外に輸出される場合は、問題になる可能性はある。

C 核酸増幅法 (NAT) について

生物基の核酸増幅法の記載は他の基準と比べてかなり簡略なものとなっている。この理由は、生物基では培養法が必須であり、核酸増幅法は併用できるという作りになっているためだと思われる。現行の生物基で

は核酸増幅法のみでマイコプラズマ否定試験を実施することがないため、この部分の整備が進まなかったと思われる。

調和のために考慮が必要なポイント 4

生物基も他の基準のように、核酸増幅法（バリデートされた NAT）のみでマイコプラズマ否定試験を実施できるようにするのなら、C 核酸増幅法の内容はもっと詳しい記載が必要と思われる（JP の C.核酸増幅法（NAT）の記載されている内容程度）。現行の生物基の C 核酸増幅法の記載内容だけでは、試験法として利用しようとする NAT 法を用意したとしても、それをどのように評価しバリデートするのかがあまり詳しく書かれておらず、難があると思われる。

E. 結論

本研究では、生物基のマイコプラズマ否定試験法について、三薬局方との調和のために考慮が必要なポイントについて検討した。

まず、A 培養法、B 指標細胞法、C 核酸増幅法、のどの試験を選択するのがマイコプラズマ否定試験の必須条件かが基準間で統一されていない点については、生物基で A が必須とされ、B と C は併用のみ可とされている記載を、JP、EP のような記載（A および/または B を行い、バリデーションされていれば A や B の代わりに C も可能）に揃えていくことが望ましいと思われる。

次に試験法について、生物基のマイコプラズマ否定試験法で他の基準と大きな違いがあるのは、A 培養法である。B 指標細胞

法と C 核酸増幅法にも違いはあるが、培養法に比べれば調和は容易と思われる。特に大きな違いがあるのが、A の検体の試験での増菌培養法である。この試験を JP と同じ試験法に揃えることができれば、三薬局方との違いは少なくなる。ただ、このような変更は、生物基の一般試験法を準用してマイコプラズマ否定試験を実施している国内メーカーへの影響が大きく、生物基の試験法を改定する場合、現在の各メーカーのマイコプラズマ否定試験実施状況の調査は必須と考えられる。

生物基のマイコプラズマ否定試験の改定が困難な場合は、「承認された方法を行う」として、EP、USP のマイコプラズマ否定試験も承認された方法とみなすという整理も考えられるかもしれない。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

関連資料

1. 生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）
2. 第十八改正日本薬局方（令和3年厚生労働省告示第220号）
3. 欧州薬局方 第10版
4. 米国薬局方 第43版

表 1. 各基準のマイコプラズマ関連試験

基準	生物学的製剤基準 (現行版)	日本薬局方 (JP18)	欧州薬局方 (EP 10.0)	米国薬局方 (USP43)	
マイコプラズマ否定試験に該当する項目	【一般試験法】 マイコプラズマ否定試験法	【参考情報】 バイオテクノロジー 応用医薬品/生物起源 由来医薬品の製造に 用いる細胞基材に対 するマイコプラズマ 否定試験	2.6.7 Mycoplasmas	<63> Mycoplasma Tests	
				<1127> Nucleic Acid-Based Techniques—Amplification	
試験法の種類	A	A 培養法	A. 培養法	培養法	培養法 <63>
	B	B 指標細胞を用いた核染色法	B. 指標細胞を用いた DNA 染色法	指標細胞法	指標細胞培養法 <63>
	C	C 核酸増幅法	C. 核酸増幅法 (NAT)	核酸増幅法 (NAT)	核酸増幅による方法 <1127>
	D				酵素蛍光法 <1127>
試験法の選択	通常、A による試験を実施し、 <u>B、C は併用できる。</u>	A および B を用いる。 <u>規定の方法でバリデーションされた C であれば、A、B のかわりに使用できる。</u>	A または B を用いる。 <u>規定の方法でバリデーションされた C であれば、A、B のかわりに使用できる。</u>	A および B を用いる。 <u>C、D は A、B と同等と評価されれば使用可能。</u>	

A 培養法について

表 2. 各基準の培養法で用いる培地

基準	生物学的製剤基準 (現行版) *	日本薬局方 (JP18)	欧州薬局方 (EP 10.0)	米国薬局方 (USP)
培地	<ul style="list-style-type: none"> ・ マイコプラズマ否定試験用培地 I ・ マイコプラズマ否定試験用培地 II ・ マイコプラズマ否定試験用カンテン培地 	<p>記載なし</p> <p>生物基の培地を参考にし、培地性能試験に適合するもの。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hayflick 培地 ・ Frey 培地 ・ Fris 培地 <p>の液体培地とカンテン培地</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hayflick 培地 ・ Frey 培地 ・ Fris 培地 <p>の液体培地とカンテン培地</p>

* 生物基の培地は D 緩衝液及び培地に培地組成の項に記載

培養法の培地性能試験と発育阻止因子試験について

培地性能試験

表 3. 各基準の培地性能試験の概略

基準	生物学的製剤基準 (現行版)	日本薬局方 (JP18)	欧州薬局方 (EP 10.0)	米国薬局方 (USP)	
培地性能 試験の方 法	陽性対照菌を 100 CFU 以下液体培地に接種する。 陽性対照菌を 100 CFU 未満カンテン培地に接種する。 35～37℃で培養する。	陽性対照菌を 100 CFU または 100 CCU 以下培地に接種して培養する。	陽性対照菌を 100 CFU 以下を培地に接種し、35～38℃、5～10%の CO ₂ 条件下で培養する。 カンテン培地は 60mm 直径のプレートに培地 9 mL が入ったもの、液体培地は 100 ml 使用。 液体培地は所定の間隔で固体培地へ 0.2ml を移植培養する。	陽性対照菌を 100 CFU または 100 CCU 以下を培地に接種して培養する。 カンテン培地は 9 ml 以上の培地量、液体培地は 100 mL 使用。 液体培地は所定の間隔で固体培地へ 0.2ml を移植培養する。	
陽性 対照 菌	菌種	<i>M. pneumoniae</i> 又は同等のグルコース分解性の種、又は株 <i>M. orale</i> 又は同等のアルギニン分解性の種、又は株	<i>M. pneumoniae</i> 又は同等のグルコース分解性の種、又は株 <i>M. orale</i> 又は同等のアルギニン分解性の種、又は株	<i>A. laidlawii</i> <i>M. gallisepticum</i> <i>M. hyorhinis</i> <i>M. synoviae</i> <i>M. orale</i> <i>M. pneumoniae</i> (又は <i>M. fermentans</i>)	<i>A. laidlawii</i> <i>M. gallisepticum</i> <i>M. hyorhinis</i> <i>M. synoviae</i> <i>M. orale</i> <i>M. pneumoniae</i> (又は <i>M. fermentans</i>) 昆虫細胞を試験するときは <i>Spiroplasma</i> 対照株も
	条件など		公的機関から入手し、継代の回数が少ないもの。	継代の回数、15 回未満の株	分離後の継代回数、15 回未満の株
適合の判定	液体培地は 7 日以内に变色が認められなければならない。 カンテン培地は 14 日以内にマイコプラズマの集落が認められなければならない。	陽性対照菌が検出されること。	接種した陽性対照菌が適切に検出されること。 カンテン培地に出現するコロニー数は、接種量から計算したと 5 factor 以上違わないこと(1/5 以下でないこと)、液体培地は、カンテン培地に移植して少なくとも 1 継代できること。	接種した陽性対照菌が適切に検出されること。 カンテン培地に出現するコロニー数は、カンテン培地は接種量から計算した値から違いが 0.5 log 以内、液体培地は、カンテン培地に移植して少なくとも 1 継代できること。	
培養温度	35～37℃ (カンテン培地は 5～10% CO ₂ 存在下)	35～37℃ (カンテン培地は 5～10% CO ₂ 存在下)	35～38℃ (カンテン培地は 5～10% CO ₂ 存在下)	36 ± 1℃ (カンテン培地は好気条件：<0.5% O ₂ の水素雰囲気または、5-10% CO ₂ の窒素中)	

備考	<p>100 CFU 以下と未滴の不統一があるが、記載整備時の見落としと思われる。</p> <p>EP、USP のように使用する培地量を規定していない。</p>	<p>CCU は JP と USP で使用されている。</p> <p>CCU と CFU は近い値になるが、同じではない。</p>	<p>EP のみ 培養温度が 35～38 °C となっており、上限が 1°C 高く設定されている。</p>	<p>EP と同様に、陽性対照菌の種類が多いが、動物用のワクチンなどの試験も想定したものであり、ヒト用の製剤の場合は、主に <i>A. laidlawii</i>、<i>M. orale</i>、<i>M. pneumoniae</i> (又は <i>M. fermentans</i>) を使う。</p>
----	--	---	---	---

培地性能試験は通常、培地の調製ロットごと、または試験ごとに行う。

* EP、USP は培地が 3 種類記載されているため、陽性対照菌の種類も多い。

発育阻止因子試験

表 4. 各基準の発育阻止因子試験の概略

基準	生物学的製剤基準 (現行版)	日本薬局方 (JP18)	欧州薬局方 (EP 10.0)	米国薬局方 (USP)
発育阻止因子試験	<p>培地 10 mL に検体を 0.2 mL 加え、さらに <i>A. laidlawii</i> を約 100 CFU 加えて 35～37°C で 7 日間培養する。</p> <p><i>A. laidlawii</i> の増殖が認められない場合、または検体を加えない対照に比べて発育に遅延が見られた場合は、マイコプラズマに対する発育阻止活性があると判断する。</p>	<p>方法の記載なし。</p> <p>「生物基の方法を参考にできる。」としている</p>	<p>具体的な方法の記載なし。 (培地性能試験の条件に検体を加える)</p> <p>検体を接種していない物に比べて、1/5 のコロニーしか認められない場合は、検体に発育阻止因子があると考ええる。</p>	<p>具体的な方法の記載なし。 (培地性能試験の条件に検体を加える)</p> <p>検体を接種していない物に比べて、コロニー数が 0.5 log 単位の範囲にない場合場合は、検体に発育阻止因子があると考ええる。</p>
発育阻止因子が認められる場合の対処法	<p>培地量を増やすなど適切な方法で発育阻止活性を中和、除去する。</p> <p>発育阻止活性の強い検体については、メンブランフィルター法を使用できる。</p>	<p>発育阻止因子を除去する必要がある。</p> <p>(具体的な対処法の記載なし)</p>	<p>阻害物質を含まない培地での継代、希釈、中和など。または検体を複数の 100mL 培地フラスコに分けて接種する (希釈する)。</p>	<p>阻害物質を含まない培地での継代、希釈、中和など。または検体を複数の 100mL 培地フラスコに分けて接種する (希釈する)。</p>

培養法の検体の試験について

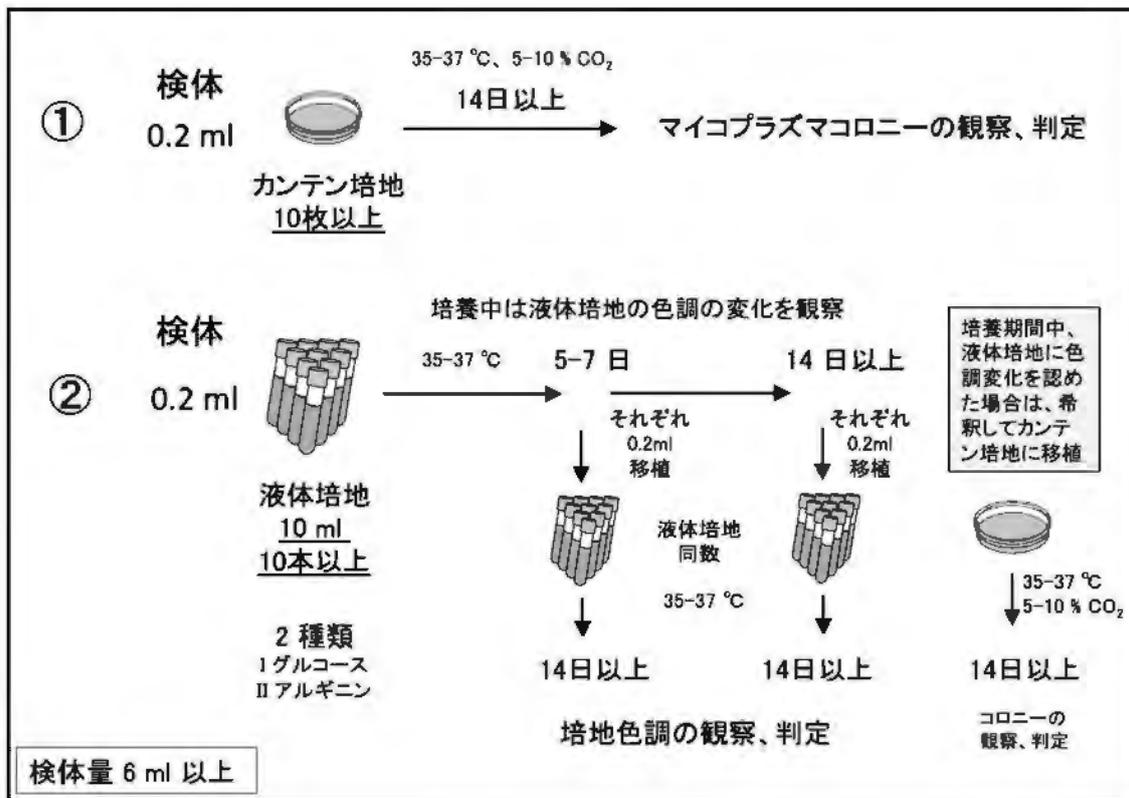
表 5. 各基準の培養法の検体の試験実施方法

基準	生物学的製剤基準 (現行版)	日本薬局方 (JP18)	欧州薬局方 (EP 10.0)	米国薬局方 (USP)
培養法の種類	① 直接塗抹培養法	塗抹法 (カンテン培地)	塗抹法 (カンテン培地)	塗抹法 (カンテン培地)
	② 増菌培養法	液体培地法	液体培地法	液体培地法
	③ メンブランフィルターを使用する方法			
試験法の適用	①と②を実施。検体に強い発育阻止因子活性が認められる場合は③のみ実施。	① と ② を実施。		

生物基にのみ③のメンブランフィルター法がある。

以下、各基準の培養法における検体の試験方法の概略を図で示す。

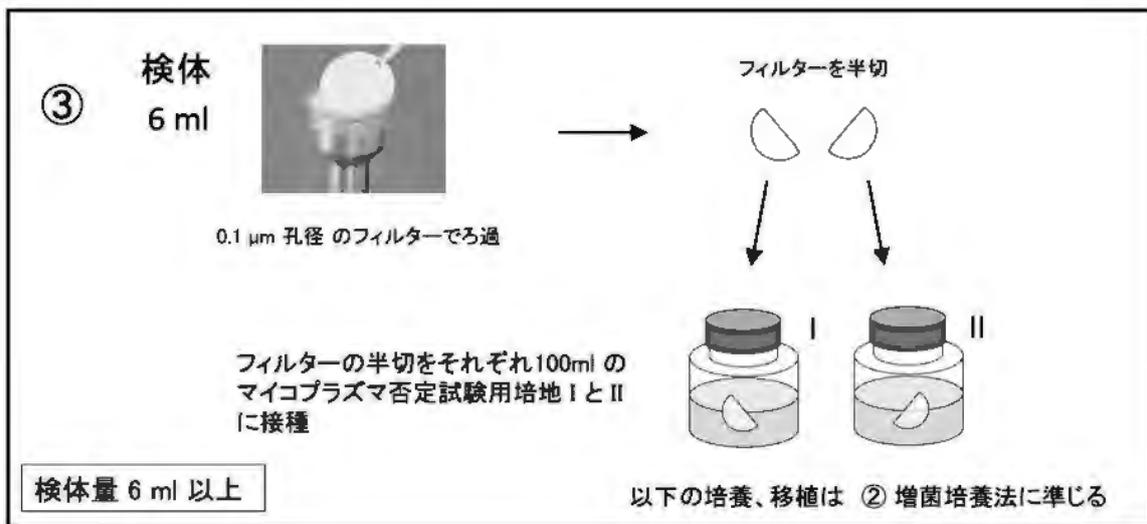
図 1. 生物基 ① 直接塗抹培養法 と ② 増菌培養法



生物基の② 増菌培養法は、他の基準と大きく異なっている。各基準の調和には、この

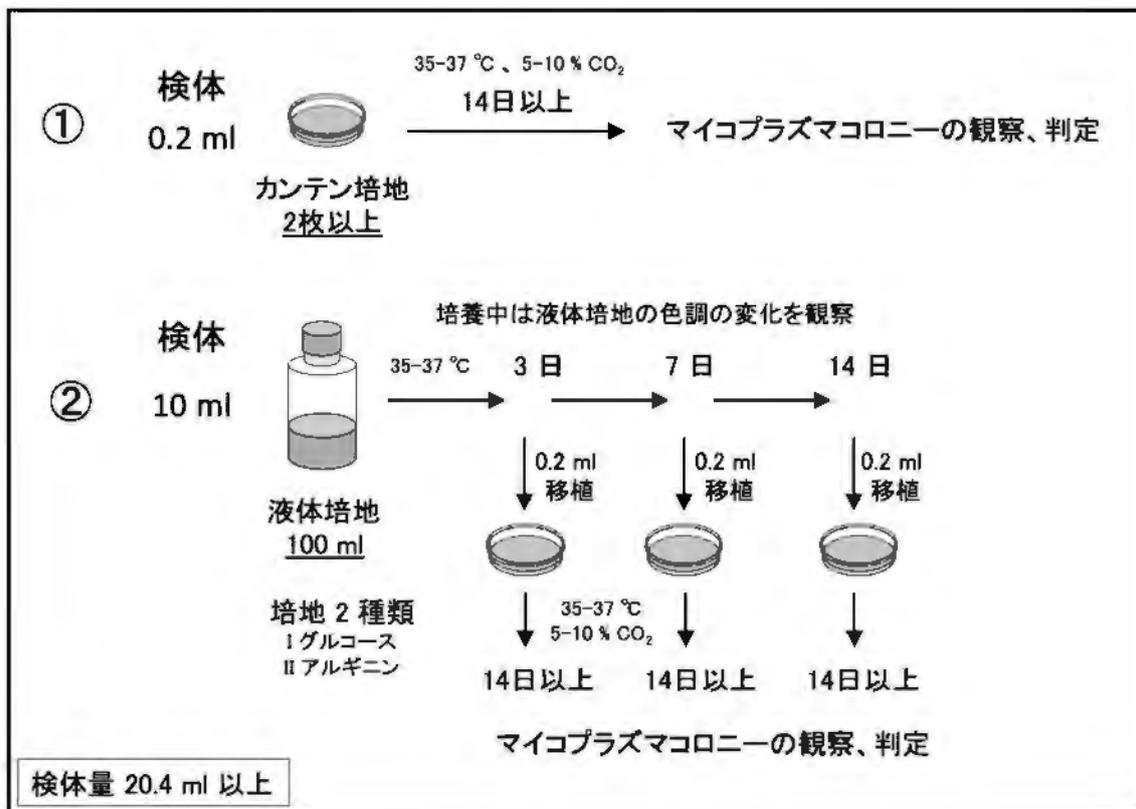
部分の検討が重要と思われる（図3と図4を比較参照）。
検体量 6ml は供試する検体の総量。

図2. 生物基 ③ メンブランフィルターを使用する方法



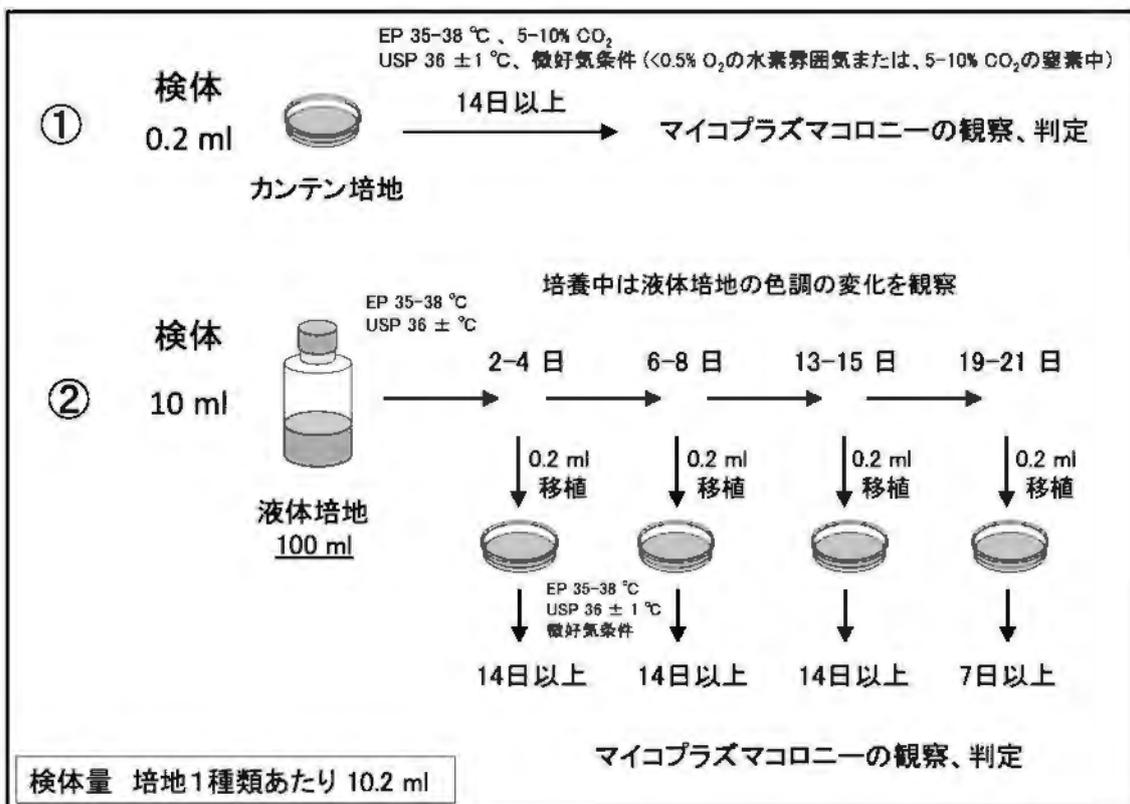
生物基では、検体に強い発育阻止因子活性が認められる場合、③メンブランフィルター法のみで培養法が実施可能（①と②の実施は不要）。これは生物基独自で、他の基準にはない。検体量 6mL は、①と②を実施する時と同量を供試すると考えた場合。

図 3. JP ① 塗抹法 と ② 液体培地法



JPの方法は、EP、USPの方法に似ているが、②の培養期間が1週間短い。

図 4. EP、USP ① 塗抹法 と ② 液体培地法



EP、USPの方法はJPの方法に似ているが、②の培養期間が1週間長い。
EPは他の基準の培養温度の上限より1°C高い(38°C)。

B 指標細胞を用いた核染色法について

基準	生物学的製剤基準 (現行版)	日本薬局方 (JP18)	欧州薬局方 (EP 10.0)	米国薬局方 (USP)
試験名称	B 指標細胞を用いた核染色法	B. 指標細胞を用いた DNA 染色法	Indicator cell culture method	Indicator cell culture method
指標細胞	Vero 細胞又はマイコプラズマの検出感度が同等以上であることが評価された細胞	Vero 細胞	Vero 細胞又は実際に製造に使用している細胞など	Vero 細胞又は実際に製造に使用している細胞など
陽性対照菌	<i>M. hyorhinis</i> (ATCC29052) <i>M. orale</i> (ATCC23714) 等と同等の種または株	<i>M. hyorhinis</i> (ATCC29052) <i>M. orale</i> (ATCC23714) 等と同等の種または株	<i>M. hyorhinis</i> (ATCC29052) <i>M. orale</i> (ATCC23714) 等と同等の種または株	<i>M. hyorhinis</i> 、 <i>M. orale</i> と同等の種または株
培養条件	35～38℃	35～38℃	35～38℃	36±1℃
判定	マイコプラズマ由来の蛍光斑点が見える細胞が存在しなければ適合。	マイコプラズマ由来の蛍光斑点が見える細胞が 5% (5/1000) 存在したら陽性。	マイコプラズマ由来の蛍光斑点が見える細胞が存在しなければ適合。	マイコプラズマ由来の蛍光斑点が見える細胞が存在しなければ適合。
備考	観察時の蛍光波長の記載なし。	観察時の蛍光波長の記載なし。	330nm/380nm の励起フィルターと LP 440nm のバリアフィルターが適している、と記載あり。	330nm/380nm の励起フィルターと LP 440nm のバリアフィルターが適している、と記載あり。

C 核酸増幅法 (NAT) について

基準	生物学的製剤基準 (現行版)	日本薬局方 (JP18)	欧州薬局方 (EP 10.0)	米国薬局方 (USP)
試験の名称	C 核酸増幅法	C. 核酸増幅法 (NAT)	Nucleic acid amplification techniques	<1127> Nucleic Acid-Based Techniques-Amplification
核酸増幅 の方法	特定のの方法の記載無し	特定のの方法の記載無し (バリデートされた方法なら、どのような NAT 法でもよい。)	特定のの方法の記載無し (バリデートされた方法なら、どのような NAT 法でもよい。)	特定のの方法の記載無し (バリデートされた方法なら、どのような NAT 法でもよい。)
陽性対照菌	<i>M. hyorhinis</i> (ATCC29052) など	<i>M. hyorhinis</i> (ATCC29052) など 100CFU または 100CCU 以下。	特に指定無し	特に指定無し
NAT の評価に 使用する 菌株	複数のモリキュ ーテス綱の細菌	<i>Acholeplasma laidlawii</i> <i>Mycoplasma arginini</i> <i>Mycoplasma fermentans</i> <i>Mycoplasma hyorhinis</i> <i>Mycoplasma orale</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma salivarium</i> (又はこれらと同等 の株) 鳥類由来の原料がある場合は、 <i>M. sinoviae</i> 昆虫、植物 由来原料の使用がある場合は <i>Spiroplasma citri</i> 等も検討する。	<i>A.laidlawii</i> <i>M. fermentans</i> <i>M. hyorhinis</i> <i>Mycoplasma orale</i> <i>M. pneumoniae</i> or <i>M. gallisepticum</i> <i>M. sinoviae</i> (鳥類由来の原料 がある場合) <i>M. arginini</i> <i>S. citri</i> (昆虫、植 物由来原料を使用 する場合) (又はこれらと同等 の株)	同上

<p>NAT の評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特異性 ・ 検出限界 ・ 核酸抽出手技 <p>反応液組成の違いにより結果が異なること (頑健性)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特異性 ・ 検出感度 ・ 頑健性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Specificity ・ Detection limit ・ Robustness 	<p>Assay validation is achieved by establishing the performance characteristics of the NAT assay in terms of reproducibility, accuracy, ruggedness, robustness, specificity, precision, and analytical and clinical sensitivity.</p>
<p>備考</p>		<p>Vero 細胞中でマイコプラズマ増殖させる方法の記載がある。 マイコプラズマの混入が疑われる検体を Vero 細胞とともに培養して、増殖を図ってから NAT で検出する。</p>		<p>NAT についての記載は、マイコプラズマ否定試験の項 <63> ではなく、NAT に特化した項目 <1127>なので、汎用的な記載になっている。</p>

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
生物学的製剤基準のあり方に関する研究

分担研究報告書

生物学的製剤基準と日本薬局方との関係性の整理に向けた検討

研究分担者	深澤 征義	国立感染症研究所	細胞化学部	部長
研究協力者	萩原 健一	国立感染症研究所	細胞化学部	主任研究官
研究協力者	齊藤 恭子	国立感染症研究所	細胞化学部	主任研究官
研究協力者	水池 彩	国立感染症研究所	細胞化学部	研究員

研究要旨：生物学的製剤基準（生物基）は通則、医薬品各条、一般試験法からなる薬機法第 42 条に基づいて制定された生物学的製剤の基準集である。一方、日本薬局方（日局）は、通則、生薬総則、製剤総則、一般試験法及び医薬品各条からなる薬機法第 41 条に基づいて制定された医薬品の規格基準書である。両者の関係を整理することは、国際薬局方（IP）、欧州薬局方（EP）、米国薬局方（USP）、WHO Recommendations/Guidelines などとの国際的ハーモナイゼーションを行っていく上でも非常に重要である。そこで、今年度は、日局の通則および各条で生物基と関連する項目をピックアップし、重複や齟齬について調査を行った。両基準は繰り返し改定が行われているものの、すり合わせが十分に行われてこなかったせいか、齟齬も複数認められ、表現の不統一も多数見られることが改めて明らかになった。今後、早急に各専門家による内容の統一化を進め、統合化に向けた検討も始めるべきと思われる。

A. 研究目的

生物学的製剤基準（生物基）は通則、医薬品各条、一般試験法からなる、我が国の「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」第 42 条に基づいて制定された生物学的製剤の基準集である。昭和 46 年に公示された後、生物学的製剤に関する技術の急速な進歩及び試験法の発達等の状況に対応し、また、時代に則した基準とするため、3 回の全面改正が行われてきた。また、数度の中規模改正や、新規製剤が承認される場合等に合わせて、適宜、医薬品各条の追加・修正もな

されている。通則は生物基を運用する上で解釈を統一するために必要な一般的事項を規定し、各条は個々の製剤の品質規定であり、製剤の本質及び性状、製法、試験、貯法及び有効期間等から構成されるが、製法に関しては必要最小限の事項しか記載しておらず、各製剤の製法の詳細は、製造販売承認書（承認書）に示されている。一方、日本薬局方（日局）は、通則、生薬総則、製剤総則、一般試験法及び医薬品各条からなる薬機法第 41 条に基づいて制定された医薬品の規格基準書である。初版は明治 19 年に公布され、医薬品の開発、試験技術の

向上に伴い改訂が重ねられ、現在、第十八改正日本薬局方が公示されている。日局には、我が国で繁用されている医薬品が中心に収載されている。

令和4年4月時点で、医薬品各条には、生物基に97品目、日局に2033品目が収載されており、両者に収載されている品目数は20である。両者に収載されている品目については、重複や齟齬が存在することも指摘されており、これには、生物基の改正が計画的に行われていないなど、様々な問題点が考えられている。また、同一の生物学的製剤が世界中で用いられることが増える中で、国際的な動向として、国際薬局方(IP)、欧州薬局方(EP)、米国薬局方(USP)、WHO Recommendations/Guidelinesなどに規定される海外の規格及び試験方法と日本の生物基・日局のハーモナイゼーションが強く求められる状況にもなっている。そこで本分担研究では、生物基・日局の関係を整理し、両者の統合の可能性を含め、将来的な両者の在り方を検討することを目的としている。まず本年度は、日局の記載事項の中で生物基と重複する点、相違点について、内容を精査し、比較検討することにした。

B. 研究方法

今年度は、生物基、日局に記載されているまえがき、通則、および各条等で共通する項目について、記載の比較検討を行う。

(倫理面への配慮)

本研究では、倫理面への配慮が必要となる事項はない。

C. 研究結果

まえがき・通則

- ・生物基ではまえがきに“標準液”が用いられているが、各条では、“標準液(40カ所)”“標準溶液(17カ所)”が混在している(“標準液”の使用が多い)。使い分けは特に判然とせず、例えば、“リン酸標準液(乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、リン酸二水素ナトリウム定量法、C試薬・試液等)”“リン酸標準溶液(4価髄膜炎菌ワクチン)”などとなっている。日局ではまえがき・通則には“標準液”は使われていないが、一般試験法・各条等には“標準溶液”“標準液”が1万カ所以上使われており、“標準溶液”の使用頻度が数倍多い(日局通則では、“溶質名の次に溶液と記載し”とあり、溶質名を冠した場合には“〇〇標準溶液”となっている)。
- ・生物基では、“標準希釈液”がまえがきを含め86カ所で用いられているが、1カ所だけ“標準希釈溶液(たん白質定量法)”が用いられている。日局では全体を通じて“標準希釈液”“標準希釈溶液”の記載はない。
- ・日局の通則においては、“医薬品各条においては、英名を掲げ、”とあり、英名が併記されている。日局・生物基双方に英語版はあるものの、生物基日本語版にも英名を併記してもよいと思われる。
- ・各通則において、“医薬品各条の規定中、性状及び貯法は、参考に供したもので、各条医薬品の適否の判断基準を示すもの

ではない。(生物基)”“医薬品各条の規定中、性状の項並びに製剤に関する貯法及び有効期間の項は参考に供したもので、適否の判断基準を示すものではない。(日局)”と有効期間について記載が異なる。

- 生物基の通則には、“『』は、特定の生物活性をあらわす物質を示す。”とあるが、日局にはそのような規定はない。
- “質量を「精密に量る」”の定義について各通則では、“量るべき最小単位を考慮し、0.1mg、0.01mg 又は 0.001mg まで量ることをいう。(生物基)”“量るべき最小単位を考慮し、0.1mg、10µg、1µg 又は 0.1µg まで量ることを意味し、(日局)”と内容・表記が若干異なる。
- 双方の通則において、試験は、別に規定する場合を除き常温で行うこと、としているが、日局においては、さらに、“操作直後に観察するものとする。ただし、温度の影響のあるものの判定は、標準温度における状態を基準とする。”と指示されている。
- 通則における色調の試験についての記載は、日局の方が、詳しく書かれている。
- 日局通則において、“日局、EP、USP の三薬局方での調和合意に基づき規定した一般試験法又は医薬品各条については、それぞれの冒頭にその旨を記載する。”と規定しているが、生物基にはそのような記載はない。生物基については、エンドトキシン試験法、無菌試験法（一部調和していない点あり）が対象となるか。

医薬品各条

インフルエンザ HA ワクチン

日局においては、5 行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準のインフルエンザ HA ワクチンの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致しているが、HA がヘムアグルチニンの略称であることが記載されていない。

乾燥ジフテリアウマ抗毒素

日局においては、6 行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の乾燥ジフテリアウマ抗毒素の条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致しているが、さらに、「本品は用時溶解して用いる注射剤である。(日局)」と追記されている。

乾燥弱毒生風しんワクチン

日局においては、6 行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の乾燥弱毒生風しんワクチンの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載とほぼ合致しているが、「本品は溶剤を加えるとき、無色、帯黄色又は帯赤色の澄明な液となる。(日局)」、「溶剤を加えるときは、無色又は帯赤色の澄明な液剤となる。(生物基)」と若干記載が異なる。

乾燥弱毒生麻しんワクチン

日局においては、6 行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の乾燥弱毒生麻しんワクチンの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の

記載とほぼ合致しているが、「本品は溶剤を加えるとき、無色、帯黄色又は帯赤色の澄明な液となる。(日局)」、「溶剤を加えるときは、無色又は帯赤色の澄明な液剤となる。(生物基)」と若干記載が異なる。また、「本品は用時溶解して用いる注射剤である。(日局)」と追記されている。

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン

日局においては、5行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載とほぼ合致しているが、「本品は溶剤を加えるとき、無色又は淡黄赤色の澄明な液となる。(日局)」、「溶剤を加えるときは、無色又は淡黄赤色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。(生物基)」と、若干記載が異なる。

乾燥細胞培養痘そうワクチン

日局においては、5行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の乾燥細胞培養痘そうワクチンの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載とほぼ合致しているが、「本品は溶剤を加えるとき、帯赤色の澄明な液となる。(日局)」、「溶剤を加えるときは、帯黄色又は帯赤色の澄明な又は微濁した液剤となる。(生物基)」と、若干記載が異なる。また、「本品は用時溶解して用いる注射剤である。(日局)」と追記されている。

ちなみに、生物基に記載のある、「細胞培養痘そうワクチン」については、日局での

記載はない。

乾燥痘そうワクチン

日局においては、6行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の乾燥痘そうワクチンの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致しているが、さらに、「本品は用時溶解して用いる注射剤である。(日局)」と追記されている。また、生物基には、乾燥痘そうワクチンの別称として、「乾燥痘苗」が記載されている。

乾燥はぶウマ抗毒素

日局においては、6行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の乾燥はぶウマ抗毒素の条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致しているが、さらに、「本品は用時溶解して用いる注射剤である。(日局)」と追記されている。

乾燥 BCG ワクチン

日局においては、6行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の乾燥 BCG ワクチンの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致しているが、さらに、「本品は用時溶解して用いる注射剤である。(日局)」と追記されている。

乾燥ボツリヌスウマ抗毒素

日局においては、9行程度の短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の乾燥ボツリヌスウマ抗毒素の条に適合する。」とし

て、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致しているが、さらに、「本品は用時溶解して用いる注射剤である。(日局)」と追記されている。

乾燥まむしウマ抗毒素

日局においては、6行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の乾燥まむしウマ抗毒素の条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致しているが、さらに、「本品は用時溶解して用いる注射剤である。(日局)」と追記されている。

ジフテリアトキソイド

日局においては、6行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準のジフテリアトキソイドの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致している。ただし、ホルムアルデヒド液(日局)、ホルマリン(生物基)と記載法が異なる。

成人用沈降ジフテリアトキソイド

日局においては、8行程度の短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の成人用沈降ジフテリアトキソイドの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致している。ただし、ホルムアルデヒド液(日局)、ホルマリン(生物基)と記載法が異なる。

沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド

日局においては、8行程度の短い記載にと

どまり、「本品は生物学的製剤基準の沈降ジフテリア破傷風混合トキソイドの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致している。ただし、ホルムアルデヒド液(日局)、ホルマリン(生物基)と記載法が異なる。

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

日局においては、8行程度の短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と基本的に合致しているが、生物基に記載のある、「破傷風トキソイド」については、日局での記載はないため、破傷風トキソイドの説明が加えられている(「破傷風毒素をホルムアルデヒド液でその免疫原性をなるべく損なわないように無毒化して得た破傷風トキソイド」(日局))。

沈降精製百日せきワクチン

日局においては、5行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の沈降精製百日せきワクチンの条に適合する。」として、生物基を参照としている。生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致している。

沈降破傷風トキソイド

日局においては、7行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の沈降破傷風トキソイドの条に適合する。」とし

て、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致している。ただし、ホルムアルデヒド液（日局）、ホルマリン（生物基）と記載法が異なる。生物基に記載のある、「破傷風トキソイド」については、（日局記載の「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」で用いているものの）日局での記載はない。

沈降 B 型肝炎ワクチン

日局においては、6 行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の沈降 B 型肝炎ワクチンの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致している。なお、生物基では、B 型肝炎ウイルスの表面抗原を「HBs 抗原」と略称している。

人全血液

日局においては、8 行程度の短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の人全血液の条に適合する。」として、生物基を参照としている。ただし、日局と生物基では、「本品はヒト血液に血液保存液を混合して保存した液状の注射剤である（日局）」、「本剤は、ヒト血液に血液保存液を混合し、白血球の大部分を除去した濃赤色の液剤である（生物基）」と若干の齟齬があるように読める。

人免疫グロブリン

日局においては、5 行程度のごく短い記載にとどまり、「本品は生物学的製剤基準の人人免疫グロブリンの条に適合する。」として、生物基を参照としている。日局の記載は、

生物基の「1. 本質及び性状」の記載と合致している。

その他

生物基医薬品各条と日局の他の項で、名称が類似するものとして、例えば以下の項目がある。

- 1) 新鮮凍結人血漿（生物基）、ヒト正常血漿（日局；試薬・試液）、ヒト正常血漿乾燥粉末（日局；試薬・試液）。ただし、日局記載のヒト正常血漿は、ヒト正常血漿乾燥粉末を溶かしたものの、としており、生物基記載のものとは異なる。
- 2) 乾燥濃縮人アンチトロンビン III（生物基）、ヒト由来アンチトロンビン III（日局；試薬・試液）。生物基には色の性状の記載あり。日局には、「セリンプロテアーゼ阻害因子で、トロンビン及び活性化血液凝固 X 因子の活性を阻害するタンパク質である。」との性状の記載あり。
- 3) 人血清アルブミン（生物基）、ヒト血清アルブミン、定量用（日局；試薬・試液）。

D. 考察

これまで、生物基、日局ともに度重なる改正が行われて来ているにもかかわらず、表記の統一が図られていない点が多いことが、あらためて明らかになった。今後、生物基と日局、さらには、IP、EP、USP、WHO Recommendations/Guidelines などと整合性を取っていく上でも、国内の基準については、早急にすり合わせを行うべきと思われる

る。

実際の検討は、生物基・日局の各専門の委員により詳細に行われるべきと思われるが、今回の検討により、少なくとも下記の点は、生物基・日局間で統一化すべきと考える。

- ・“HA”、“HBs 抗原”などの略称表記の日局への導入。
- ・用時溶解して用いる製剤であることがわかるように、生物基にも記載（乾燥ジフテリアウマ抗毒素、乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥細胞培養痘そうワクチン、乾燥痘そうワクチン、乾燥はぶウマ抗毒素、乾燥 BCG ワクチン、乾燥ボツリヌスウマ抗毒素、乾燥まむしウマ抗毒素）。
- ・乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥細胞培養痘そうワクチンにおける製剤の色調表記の不統一の解消。（ただし、双方の通則において、“医薬品各条の規定中、性状及び貯法は、参考に供したもので、各条医薬品の適否の判断基準を示すものではない。（生物基）”“医薬品各条の規定中、性状の項並びに製剤に関する貯法及び有効期間の項は参考に供したもので、適否の判断基準を示すものではない（日局）。”とあり、詳細は専門家で議論する必要がある。）
- ・乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン、乾燥細胞培養痘そうワクチンにおける濁度の表現の統一。（ただし、双方の通則において、“医薬品各条の規定中、性状及び貯法は、参考に供したもので、各条医薬品の適否の判断基準を示すもので

はない。（生物基）”“医薬品各条の規定中、性状の項並びに製剤に関する貯法及び有効期間の項は参考に供したもので、適否の判断基準を示すものではない（日局）。”とあり、詳細は専門家で議論する必要がある。）

- ・乾燥痘そうワクチンの別称「乾燥痘苗」の日局への記載。
- ・ホルムアルデヒド液（日局）、ホルマリン（生物基）と記載が異なる点については、より成分が明確な、生物基の「ホルマリン」を使用する方が適当と思われる。
- ・沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの成分として用いられている「破傷風トキソイド」については、日局に記載はないが生物基には記載されている。「破傷風トキソイド」を日局に記載するか、「用いる破傷風トキソイドは生物学的製剤基準の破傷風トキソイドの条に適合する。」というような文言を日局に追記してもよいと思われる。
- ・人全血液について、性状の記載の不一致を解消すべき（より限定した表現の生物基に統一すべきか、日局は参考に供したものとそのままにするか、専門家で議論する必要がある）。
- ・文言の使用法等の統一。例えば、“本品（日局）・本剤（生物基）”、“僅かに（日局）・わずかに（生物基）”。“標準液・標準溶液”、「精密に量る」の定義、生物基への医薬品各条の英名併記、『』の特別定義の生物基への導入、三薬局方で調和合意された試験についての生物基での言及。

さらに、生物基・日局における各条医薬品の適否の判断基準における性状、貯法、及び有効期間の項の取り扱いについては、あらためて議論する必要があるかもしれない。また、生物基においては有効期間の記載方法が、“有効期間は承認された期間とする。”との表記も多くなっており、承認書の記載との関係についても考慮した上で考える必要があるだろう。

今回の調査では、主に生物基と日局間の比較に焦点を当てたが、生物基内においても多数の記載不統一が見られる。例えば、温度表記や%表記で○～△、○±△が混在している(ただし、日局では、規格値は“～”、操作法についてはどちらの表記でもよいとはされているが、各条間で統一性はない)。また、加熱・加温表記の不統一も多数ある(“56℃30分間、加熱処理”“56±1℃で60分間加温し”“100℃60分間加温して”“100℃で15分間加熱し”、など)。この点についても大改正時に改訂を議論すべきと思われる。

E. 結論

本分担研究では、生物基と日局との関係を整理するために、日局との重複や齟齬のある項目を洗い出し、統合に向けた検討を行うことを目的としている。本年度は、日局

の通則および各条の項目と生物基の表現を比較精査し、現状を把握することとした。

細かな齟齬や表現の不統一が多数見出されたことから、生物基・日局各専門家により、不統一の解消に向けた具体的な作業を早急に開始すべきと思われた。検討に際しては、国際薬局方(IP)、欧州薬局方(EP)、米国薬局方(USP)、WHO Recommendations/Guidelinesなどとの整合性も取りつつ進められると、より今後の国際的ハーモナイゼーションが円滑に進められると思われる。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

関連資料

1. 生物学的製剤基準(令和4年厚生労働省告示第177号)
2. 第十八改正日本薬局方(令和3年厚生労働省告示第220号)

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
生物学的製剤基準のあり方に関する研究

分担研究報告書

生物基の記載内容の統一、定期的な改正を行うシステムの検討に関する研究

研究分担者	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
研究協力者	石井 孝司	国立感染症研究所	品質保証・管理部	部長
	落合 雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部	室長
	内藤誠之郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	湯浅 磨里	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	板村 繁之	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	木所 稔	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官

研究要旨：薬機法第 42 条第 1 項の規定に基づき、ワクチン、血液製剤等の生物学的製剤について、その品質確保のために必要な基準として生物学的製剤基準（生物基）が定められ、その中で製法、性状、品質、貯法等が規定されている。本研究では、今後の生物基原案の作成や生物基のあり方の検討に資することを目的として、生物基全体の精査を行い、問題点、課題の抽出及び検討を行った。その結果、表記、記載の不統一や不整合等が多く認められ、また、用語の定義や規定の適用範囲、適用方法、運用上の取扱い等が不明確で読み手によって異なる解釈につながるおそれがある事項も存在した。したがって、生物基原案の作成や生物基の規定の解釈、運用等に係る指針のような公的文書が必要と考えられた。また、近年の生物学的製剤を取り巻く状況の変化を踏まえ、生物基に規定すべき事項を含め、生物基のあり方の検討、見直しを行う必要があると考えられ、どのような組織が行うか等についても、更なる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号；以下「薬機法」という。）第 42 条第 1 項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、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できるとされており、同項の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155

号）（以下、「生物基」という。）において、ワクチン、血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準が定められている。

本邦において、医薬品の品質を適正に確保するために定められる公的な規格基準書としては日本薬局方があるが、日本薬局方の主な目的、意義、役割については以下のこととされている。

・ その時点での学問・技術の進歩と医療需要に応じて、わが国の医薬品の品質を確

保するために必要な公的基準を示す

- ・ 医薬品全般の品質を総合的に保証するための規格及び試験法の標準を示すとともに医療上重要とされた医薬品の品質等に係る判断基準を明確にする
- ・ 関係者に広く活用されるべき公共の規格書としての性格を有する
- ・ 国民に医薬品の品質に関する情報を公開し、説明責任を果たす役割をもつ
- ・ 国際社会の中で、医薬品の品質規範書として、先進性及び国際的整合性の維持・確保に応分の役割を果たし、貢献する

生物基の目的、意義、役割は、特に法令等で明確にされていないが、ワクチン、血液製剤等の生物学的製剤について、日本薬局方とほぼ同様の目的等を有するものと考えられる。

生物基に収載される医薬品の多くは、市場への出荷に先立ち、厚生労働大臣の指定する検定機関（現時点で人に使用される生物学的製剤に対する国家検定を実施しているのは、国立感染症研究所（以下、「感染研」という。）による国家検定を受ける必要がある。検定を受けるべき医薬品、手数料、検定基準（国家検定で実施する試験、製造・試験記録等要約書（以下、「SLP」という。）審査やそれらの判定基準）及び試験品の数量は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第四十三条第一項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等」（以下、「検定告示」という。）により定められている。検定告示中の検定基準において国家検定で実施する試験やその判定基準が定められているが、それらは一部の医薬品を除き、生物基の医薬品各条を引用している。したがって、生物基は、

収載される医薬品に適用される各条が当該医薬品の製造販売承認時に既に制定されているか、同時に制定される必要があり、その点が日本薬局方とは異なっている。

生物基は、昭和 47 年の制定以降、3 度の全面改正、また、直近の全面改正以降、3 度の中規模改正により、基準全体の見直しが行われてきたが、新規医薬品の承認や承認事項の一部変更などに伴う各条単位での一部改正、すなわちパッチワーク的な一部改正を比較的頻繁に行うことにより更新されてきた。新たに各条を追加する際は、医薬品の承認申請を行う製造販売業者が原案を作成し、医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）や厚生労働省医薬品審査管理課が承認審査と並行してその妥当性を確認するとともに、感染研にも意見照会が行われている。新規各条の原案は他の各条の記載を参考にしながら作成しているものの、生物基原案の作成等に関する統一的な指針等は存在せず、またパッチワーク的に対応されてきたがゆえに、生物基の全体を見渡してみると必ずしも統一が図られていない部分が多く存在する。本分担研究は、今後も現在のような形で生物基を維持、存続させることを前提に、生物基内で記載の統一化がされていない事項や整合が取れていない事項等の抽出を行い、そこから見いだされた問題点、課題等を検討することにより、今後の生物基原案の作成や生物基のあり方の検討に資することを目的とした。

B. 研究方法

生物基の全体を精査し、表記上の問題、記載の不統一、不整合等を含め、問題点の洗い出しを行った。また、過去のパブリックコメ

ントや、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会、生物基に関する研究班（「医薬品を巡る環境の変化等に対応した生物学的製剤基準の改正のための研究」（H21-医薬-一般-006）、「医薬品を巡る環境の変化と生物学的製剤基準の在り方に関する研究」（H23-医薬-指定-006））等において寄せられた意見、平成25年9月12日及び令和2年5月13日に告示された生物基の一部改正（中規模改正）の際に製薬業界等から寄せられた意見等を参考に、課題の抽出及び検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、倫理面への配慮が必要となる事項はない。

C. 研究結果

用語・用字等の不統一について

生物基全体を通して確認を行うと、用語、用字の不統一（表記揺れ）、同じ意味を持つものに対して異なる用語（文言）を使用している事例や、使い分けのルールが明確でないと思われる事例が多数存在することが分かった（以下の表を参照。※全てを網羅したものではない）。

表：複数の表記が認められる事例

表記	別表記
全て	すべて
当たり	あたり
又は	または
たん白	タンパク
更に (副詞)	さらに
攪拌	攪拌

適当な	適切な
等濃度	同濃度
人	ヒト
〇〇法又は <u>これ</u> と同等	〇〇法又は <u>それ</u> と同等
1mL 中に△△mg	△△mg/mL
マスターシードロット	マスター・シードロット マスター・シード マスター・ウイルス・シード・ロット
核酸増幅	ポリメラーゼ連鎖反応
必要あれば	必要に応じて 必要であれば
確かめる	確認する
対数等間隔	対数的等間隔
適量	適当量
1回接種量	1用量 ドーズ
クロマトグラフィー	クロマトグラフ法 クロマトグラフィー法
により	によって
定められた条件の下で継代	定められた <u>培養</u> 条件の下で継代
〇〇法その他 <u>適当</u> な方法	〇〇法その他 <u>の適当</u> な方法
赤血球を添加するとき、赤血球吸着を認め てはならない	赤血球を添加し、血球吸着の起こらないことを確認する 赤血球を加えて、血球吸着の起こらないことを確認する
ポリサッカライド	多糖 多糖体

継代数が <u>所定の継代数</u> を超えてはならない	継代数が <u>品目の性質に応じた数</u> を超えてはならない
〇〇は(を)用いてはならない (培地における記載)	〇〇は(を)加えてはならない

日本薬局方では、日本薬局方原案作成要領において、用語については、原則として常用漢字及び現代仮名遣い、文部科学省学術用語集などに従い、おくりがな等については、原則として用字例によることなどが指針として示されている。一方、生物基においては、そのような指針はなく、日本薬局方の用語・用字を参考にする場合もあるが、必ずしもそうではなく、生物基内の他の箇所における表記、記載等を参考にしながら基準原案が作成されることが慣例となっている。このように明確なルールが存在しないため、一度不統一が発生すると、それに倣って作成した他の条文でもその不統一が引き継がれ、益々全体として統一が取れない形となってしまうことから、表記、記載上のルールを定める必要があると考えられた。

標準品、参照品、試験毒素等における不整合等について

医薬品各条で定められている試験や一般試験法に記載されている試験において使用されていないと思われる参照品が幾つか存在した（下記一覧参照）。これらは当該参照品を使用している医薬品の各条が削除された際、削除すべきものが残っていたものと思われる。なお、ウイルス病／秋やみ関係の参照品については、生物基から削除する案が令和4年1月にパブリックコメントにかけられ、

近々生物基から削除される予定である。

生物基で定められている試験で使用していないと考えられる参照品（一覧）

- ・ 参照ジフテリアトキソイド（混合ワクチン用）
- ・ 参照破傷風トキソイド（混合ワクチン用）
- ・ 参照ウイルス病秋やみ混合ワクチン
- ・ 参照ウイルス病レプトスピラ（凝集試験用）
- ・ 参照秋やみAレプトスピラ（凝集試験用）
- ・ 参照秋やみBレプトスピラ（凝集試験用）
- ・ 参照秋やみCレプトスピラ（凝集試験用）
- ・ 参照ウイルス病レプトスピラ（攻撃試験用）

一方で、医薬品各条で定められている試験で使用されている標準品、参照品で「標準品、参照品、試験毒素及び単位」内のリストに記載していないものも存在した（下記一覧参照）。これらは国立感染症研究所製品交付規程にも存在せず、感染研が制定、配付しているものではない。製造業者はWHO国際標準品を入手して試験を実施していると思われるが、生物基における「標準品」、「参照品」等の定義（後述）を踏まえて、今後生物基におけるこれらの標準品、参照品に関する記載について整理する必要があるかもしれない。

生物基で定められている試験で使用されているが「標準品、参照品、試験毒素及び単位」に記載されていない標準品、参照品（一覧）

- ・ 活性化血液凝固第VII因子参照品
- ・ 血液凝固第X因子参照品
- ・ 活性化プロテインC力価測定用標準品

また、生物基内（例えば、医薬品各条又は一般試験法と「標準品、参照品、試験毒素及

び単位」との間) で表記が一致していないものも存在し (以下の表を参照)、整理が必要と考えられた。

表：表記の不統一が認められた抗血清、参照品

表記	別表記
参照インフルエンザ HA 抗血清	参照抗インフルエンザ HA 抗血清
抗補体性否定試験国内参照品	抗補体性否定試験参照品

試薬・試液、緩衝液、培地等における不整合等について

生物基に定められた試験に使用する試薬、試液、緩衝液、培地等は「試薬・試液等」又は「緩衝液及び培地」の条にリスト化され、その規格や調製法等が示されている。医薬品各条や一般試験法で定められている試験において、その名称が記載されている試薬、試液、緩衝液、培地等のうち、「試薬・試液等」又は「緩衝液及び培地」の条のリストに載っていないものが多数存在した。また、「試薬・試液等」の条に記載がある試薬、試液等でその規格や調製法の規定がないものも存在した。逆に、「試薬・試液等」のリストに載っている試薬、試液等で、医薬品各条や一般試験法においてその名称が記載されていないもの (ただし、試験法で名称は記載されていない場合であっても、実際に試験に使用していないとは限らない) も多く存在した。

生物基に定められた試験に使用する試薬、試液、緩衝液、培地等 (直接名称は記載されていないが試験に使用しているものや、各条中で「〇〇等」といった形で例示しているものを含め) については、全て「試薬・試液等」

や「緩衝液及び培地」の条に記載すべきなのか、一般試験法に使用するものについてのみ記載すべきなのか、それらの中でまた載せるもの、載せないものがあるのであれば、どのようなルールに基づいてそれを判断するかをまず明確化し、その上で「試薬・試液等」や「緩衝液及び培地」の条の内容 (リスト) を整理する必要があると考えられた。また、生物基には、製造業者のみで実施する試験 (国家検定では実施しない試験) が多く含まれることから、リストの整理を行う際は、製造業者の協力が不可避であると考えられた。

標準品、参照品、標準物質について

生物基の通則には次のような記載がある。

各条医薬品の力価を示すときに用いる単位は、標準品があるものについては、それぞれの標準品と比較して定める。また、WHO の国際標準品のあるものは、国際単位の 1 単位と同等の力価を持つ参照品を設定し、それを 1 単位とする。

また、「標準品、参照品、試験毒素及び単位」においては以下の記載がある。

国内標準品及び国内参照品は、各条医薬品の力価あるいは毒性等の測定の尺度として用いる特定の製品であって、測定される各条医薬品の規定には必ずしも適合しない。それぞれの国内標準品について定められた量が示す特定の生物活性を、その生物活性の 1 単位とする。国内参照品には通常単位を定めない。

国際標準品及び国際参照品は、世界保健機関によって採択せられた特定の製品であって、それぞれの国際標準品について定められた生物活性の単位は、国際単位である。国際標

準品及び国際参照品は、国内標準品及び国内参照品の力価又は毒性等の決定の尺度として用いられる。

さらに、幾つかの各条においては、「標準物質」という用語も使用されている。どういったものを「標準品」、「参照品」又は「標準物質」と呼ぶかについては、生物基では明確に定義がされていない。

日本薬局方においては、「一般的に標準品とは、医薬品の品質評価における試験等に用いるために一定の品質に調製され、特定の用途に相応しい品質を有することが公的に保証され、供給される標準物質であり、(中略)標準物質とは、医薬品等の化学量、物理量又は生物活性量の定量的又は定性的計測、医薬品等の試験に用いる測定装置の校正や正確さの確認などにおいて基準として用いる物質をいう。」とされている。なお、日本薬局方では、参照品については、特に定義はされていない(ただし、参考情報中のマイコプラズマ否定試験において参照品という用語は使用されている)。一方、「血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査(NAT)の実施に関するガイドライン」においては、「国際標準品又は国内標準品に対して校正された自社標準物質等(参照品)」との記載や、用語集に標準物質(参照品)の定義として「標準品に対して校正された標準となる物質」との記載があることから、参照品は自社で確立した標準物質とほぼ同義として扱われていると思われる。

生物学的製剤基準解説2007年版においては、「必要性が限られた分野や地域、あるいは標準品としての正式な認知に至っていない物質を参照品とし、国際的に使用する場合

がある」、「標準品と参照品の違いは、標準品は国際的に広く用いられ、試験方法が確立して“国際単位”が与えられてる標品であり、参照品はその製剤の汎用性、製剤試験方法に問題が残っている標品であり、WHOのワーキンググループで継続的に審議されているものが大半である」と解説されている。しかしながら、公的な文書において生物基における「参照品」を定義しているものはないと思われる、どういったものに対して「標準品」が用いられ、どういった場合に「参照品」(又は「標準物質」)となるか(それぞれ誰が制定するものであるか等を含め)については、整理と共通認識が必要と思われた。

一点記載の温度の許容範囲について

生物基においては、製法や試験法等において温度が規定されていることが多いが、具体的な許容範囲とともに記載されている場合(幅記載)と、一点記載されている場合(頭に「約」が付くものを含む)が存在する。通則において、温度の規定については、日本薬局方の通則によるとしているが、日局の通則で許容幅に関する規定はない。ちなみに、日本薬局方原案作成要領においては、「試験操作法などにおいて、一点で温度を示す場合、その許容範囲は、通例、 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ とする」とされている。以前に製薬業界から生物基における一点記載の温度の意味や許容幅が曖昧との指摘があったものの、現時点においては明確化されていない。また、製造や試験に用いる機器等の設定温度としてほしいとの声もあったが、使用する施設、機器等により実際の温度幅が一定にならないと思われ、公的な基準においてそのような扱いをすることは適切ではないと考えられた。基本的に生物基

は minimum requirement の性質を有することから、一点記載の温度については、適切にバリデーションを実施した上で、各ステークホルダーが適切な管理幅を設定し、製造販売承認書（以下、「承認書」という。）や SOP 等で規定することでよいのかもしれない。いずれにしても、一点記載の温度の取扱いについては、通則等に明確化しておくことが適切と考えられた。また、生物基において、温度が幅記載されている場合と一点記載されている場合が混在しているが、どのような場合に幅記載をし、どのような場合に一点記載するかについては、整理が必要と思われた。

「別に規定する」や「別に定める」の定義について

通則や一般試験法、また一部の各条において、「別に規定する」という表現が見られる。しかしながら、この「別に規定する」の範囲が明確化されておらず、読み手によって異なるものを想定している可能性がある。通則や一般試験法における「別に規定する」は基本的に医薬品各条や承認書において規定されていることを想定していると考えられるが、通則において「別に規定する場合又は承認された場合」という表現があることを踏まえると、承認書において規定される場合は「別に規定する」に含まれないとも解釈可能である。一方で、一般試験法には「医薬品各条において別に規定する場合」という表現もあり、単に「別に規定する」とされている場合は、医薬品各条以外で規定されている場合も含まれるとの解釈も可能である。また、医薬品各条内においても「別に規定する」は使用されているが、それらは原則として承認書で規定されているものを指していると思われた。な

お、生物学的製剤基準解説 2007 年版においては、「別に規定する場合」と記載されているものは、通常、医薬品各条などに規定があるか、あるいは薬事法に基づく製造販売承認の際に規定することを示すと解説されている。また、日本薬局方においては、「医薬品各条の試験において「別に規定する」とあるのは、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく承認の際に規定することを示す。」とある（通則 11）。いずれにせよ、生物基における「別に規定する」が何を指しているかについては、通則又は他の公的な文書で明確化する必要があると思われた。

また、「別に規定する」と似て非なるものと考えられるものとして、「別に定める」という文言が医薬品各条や標準品、参照品、試験毒素及び単位において使用されている。この「別に定める」についても、承認書を想定している場合や、それ以外の場合（通知や製品交付の際に添付される文書など）が含まれているものと思われるが、「別に規定する」との使い分けを含めて定義が明確化されておらず、整理が必要と思われた。

試験項目の立て方（特に無菌試験）について

最も細分化された試験項目の中に複数の試験が設定され、試験項目としては 1 つだが複数の試験法による試験を実施しなければならない場合が存在する。例えば無菌試験については、「無菌試験」という名称の項目を 1 つ設定して「一般試験法の無菌試験法及びマイコプラズマ否定試験法を準用して試験するとき、それぞれに適合しなければならない」などと記載しているケースがある。一方で、ある一つの中間体等に対して無菌試験法

とマイコプラズマ否定試験法を実施する場合であっても「無菌試験」、「マイコプラズマ否定試験」という名称の試験項目をそれぞれ設定しているケースもあり、扱いが統一化されておらず、「無菌試験」という試験名を見ただけでは、無菌試験法による試験以外にマイコプラズマ否定試験やその他の無菌性に関する試験（結核菌培養否定試験など）の実施が求められているかが判別できない状況となっている。試験項目の設定方法（どこまで細分化するか）については、整理した上で統一化することが望ましいと考えられた。

製法（製造方法）の記載の詳細度について

培養液、緩衝液等の種類や温度条件などの製造条件を含め、具体的かつ詳細に製造方法を規定している各条がある一方で、「適当な」といった文言を用いて一定程度の柔軟性を持たせている各条も存在した。製造方法については、製造業者のノウハウに関する情報であり、また、その各条が適用される品目が多ければ多いほど、その詳細を一律に規定することが困難となる。製造方法に係る変更や、当該各条が適用される新たな品目が承認された場合等に基準の改正が必要となることが想定されるため、その目的が達成される限りにおいて、可能な限り詳細な記載は避け、簡潔に記載されることが望ましいと考えられた。

試験法の記載の詳細度について

一般試験法にしたがって実施される試験については、「一般試験法の〇〇法を準用して試験するとき、△△でなければならない」と記載されるのが通例となっている。その試験法が一般試験法に規定されていない場合

は、材料や試験方法、判定基準等の概要が記載されるが、広く認知されていて汎用性の高い試験法（「ローリー法」、「ビウレット法」、「ブラッドフォード法」、「液体クロマトグラフィー」、「ポリアクリルアミド電気泳動法」、「キャピラリー電気泳動法」など）については、生物基の一般試験法に規定されていない方法であっても原理のみの簡略記載となっている（日本薬局方の一般試験法に収載されている試験であっても日本薬局方を引用していない）例が存在した。一方で、当該製剤に特有の試験については、比較的詳細に試験方法（試料の調製方法や供試量、材料、操作方法、試験条件など）が記載されるが、こういった場合にどれくらいの詳細度で記載するかについては、特に決まりはなく、他の各条に倣うような形となっているのが現状と思われた。また、欧米の薬局方等の一般試験法を準用して行っている試験については、海外の薬局方を引用したり簡略記載したりすることはせずに試験法の詳細が記載されているが（例：マイコプラズマ否定試験）、生物基や日本薬局方の一般試験法で実施しても品質管理上問題ないと考えられる場合は、「一般試験法の〇〇法を準用して試験するとき、又はその他適当な方法により試験するとき」などといった形で簡略記載することも検討に値すると考えられた。基本的に生物基は **minimum requirement** の性質を有することを考慮すると、どの工程でこういった試験を実施するか、また、その標準的な方法（〇〇法など）は何であることを示せば十分（試験法の詳細については、承認書で規定する）とも考えられる。一定の品質を担保しつつ、試験法の変更や新規製剤の承認などに伴って頻繁に生物基の改正が必要とならないよう、

ある程度の柔軟性を持たせる必要があると思われ、試験法についてどこまで詳細に生物基で規定するかについては今後検討が必要と考えられた。

さらに、試験の判定基準については、具体的な規格値／判定基準を記載している場合や、「承認された判定基準に適合しなければならない」と記載している場合がある。もし、日本薬局方における扱いと同様に、同一製剤であっても製造方法が異なることなどによって、一定の品質の保証に必要な値を画一的に設定することが困難な場合や、知的所有権の観点から保護されるべき内容等である場合に「承認された判定基準」を用いるという方針であれば、何らかの公的な文書でその旨規定することが適切と考えられた。

通則 34、35 の取扱い等について

生物基の通則には以下の規定が存在する（通則 34）。

34 生物学的製剤基準に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。

日本薬局方の通則にも以下のような同様の規定が存在する（通則 14）。

14 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。

生物学的製剤基準解説 2007 年版において

は、「本項があるからといって、製剤メーカーが自家試験で、あるいは感染研の国家検定試験担当室が代替試験法を勝手に採用することは許されない。両者が協議をし、当面の間、従来の方を含めて評価試験を行い、従来の試験方法より同等以上に正確、精密かつ特異性が高いことが立証されたのち、官報告示のうえで採用することができる」と解説されている。しかしながら、現状、製造業者や製造販売業者、感染研の全ての国家検定関係者がこのような認識を持っているかは不明である。実際には生物基に規定されている試験法について、最新の科学的知見に照らしてより良い方法があったとしても変更することが困難な状況にならないよう、この通則の適用については十分な議論が必要と考えられた。代替試験法を採用する組織が当該試験法のバリデーションを実施し、真度、精度等の検証を行うことは当然であるが、実際にこの通則を適用して代替試験法を採用する際に、どのようなプロセスを経て、誰からオーソライズされる必要があるか等については、日本薬局方通則 14 の適用する際のプロセスも踏まえながら、公的な文書で明示して周知する必要があると思われた。

生物基の通則 35 では以下のように規定されており、これは日本薬局方の通則 15 と同一の規定となっている。

35 生物学的な試験法の規定は、試験の本質に影響のない限り試験方法の細部については変更することができる。

しかしながら、この「生物学的な試験法」が実際にどこまで適用されるかに関する基準は示されておらず、定義を明確化すべきと

の意見もあり、これについても何らかの公的な文書で明示することが適切と考えられた。

一部改正により生じる不整合等について

生物基の一部改正に伴い、各条中の項番号に変更が生じることがある。特に近年は、品質保証に関する考え方の変化への対応や国際基準との整合化の観点から、様々な各条からの異常毒性否定試験の削除が進められている。項目が削除されると以降の項番号に繰り上げ等の変更が発生し、同一各条内又は他の各条において当該項目を引用している箇所の変更（引用箇所における項番号の変更）も必要となるが、その対応が不十分で引用元と不整合が生じてしまう事例が発生している。また、前述のとおり、標準品、参照品、試験毒素、試薬・試液、緩衝液、培地等についても、医薬品各条内でそれらを使用している項目や各条自体が追加又は削除された場合の対応が不十分で、削除すべきものが残ったり、追加すべきものが追加されなかったりするケースがあることから、生物基一部改正の際は、その改正内容が生物基全体に波及する影響を慎重に確認する必要があると考えられた。

その他

エンドトキシン試験の判定基準の単位にエンドトキシン単位（endotoxin unit：EU）が使用されているが、通則のバイオアッセイの単位にEUは記載されていないため、追加が必要と考えられた。また、通則に「IU」は国際単位であること、「U」は単位であることが記載されているが、生物基内で試験の判定基準などに「IU」と表記されている箇所や「U」が単独で使用されている箇所はな

く、それぞれ「国際単位」、「単位」を用いているため、整理が必要と思われた。

ワクチンや抗毒素等の製法における最後の項目は、一部の例外を除いて、液状製剤については「最終バルク」という項目名で最終バルクの調製法が記載され（その後の分注に関する記載はなし）、凍結乾燥製剤については「最終バルク及び乾燥」という項目名で最終バルクの調製法とその後の分注、凍結乾燥について記載されている。血漿分画製剤については、液状製剤、凍結乾燥製剤を問わず、共通して「最終バルク及び小分」という項目名で、液状製剤の場合は最終バルクの調製法とその後の分注について、凍結乾燥製剤の場合は、最終バルクの調製法とその後の分注、凍結乾燥について記載されている。この項目の項目名や記載事項については、統一化の必要性を含め、検討が必要と考えられた。

日本薬局方の製剤総則において注射剤に求められている試験のうち、採取容量試験、質量偏差試験、不溶性異物検査については、実施する必要があることが通則で規定されているが、不溶性微粒子試験については通則においても医薬品各条においても規定されていない。以前は、日本薬局方において、懸濁性製剤や乳濁性製剤は本試験の実施対象外であったが、第15改正でそれらの製剤に対する除外規定が削除され、本試験の実施対象となっている。通則への本試験の追加の要否については、検討が必要と思われた。

血液製剤の各条において、測定機器を用いる場合は「適格性が確認された機器」を用いることが規定されている場合があるが、特に記載がない場合は機器の適格性確認が不要と解釈されるおそれもある。パブリックコメントにおいても同様のコメントが寄せられ

ていることから、もし生物基に測定機器の適格性確認を要件として規定するのであれば、通則に記載し、医薬品各条に規定されている試験や一般試験法に記載されている全ての試験に適用される形にすることが望ましいと考えられた。

将来的にチメロサルを含有した製品が出てくる可能性が否定できないことを理由に生物基に「チメロサル含量試験」が設定されている製剤があるが、その中には実際にチメロサルを含有している品目が存在しないものもある（例：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン）。凍結乾燥製剤でチメロサルを含有する製剤が今後出てくるケースは基本的に想定しづらいと考えられるが、チメロサルを含有しない製剤が承認され、新たに生物基各条が設けられる際、当該試験を設定する場合と設定しない場合のルールは明確化する必要があると思われた。

幾つかの製剤で共通して設定されているような試験（例：外来性ウイルス等否定試験）については、海外の薬局方等における取扱いも参考に、一般試験法に記載できないかについて検討することは可能と思われた。

D. 考察

本研究では、生物基において、用語・用字その他の表記について不統一が散見され、また、用語の定義や規定の適用などが不明確であることにより、読み手によって異なる解釈につながるおそれがある事項が存在することが分かったが、そのような事項が存在するのは、生物基の原案作成や、生物基の規定の解釈、運用等に係る指針が存在せず、既存の生物基内の記載等を参考にしながら基準原案が作成されることが慣例となっているこ

とが大きな要因となっていると考えられた。したがって、今後も現在のような形で生物基を維持、存続させるのであれば、なるべくそのような状況が今後発生しないようにするために、生物基についても日本薬局方原案作成要領に相当するような公的文書や、生物基の規定の解釈、運用等に係る指針を定めた公的文書が必要と考えられる。そのような文書を作成する際には、公的基準の間でなるべく用語の定義や規定の取扱い等について不整合が生じないようにすることが適切と思われる、実際に原案を作成したり、規定を遵守したりすることになる生物学的製剤製造販売業者はもちろんのこと、日本薬局方等における作法や規定に精通した専門家の関与が必要と考えられる。

本邦において、生物学的製剤は、既存の当該製剤又は他の類似製剤の生物基の規定に適合するように製造、品質管理を行うよう、開発がされてきた。また、更なる品質の向上を目指し、規格値を厳しくするなど生物基の規定の見直しが行われて来た経緯もある。過去、とりわけ平成17年の薬事法（現薬機法）改正以前は、承認書において「生物基準による」といった形で生物基を引用し、承認書に製造方法や品質管理試験等の詳細が記載されないケースが多かった。現在も生物基の一般試験法にしたがって行っている試験などについては、生物基を引用することで一部簡略記載となっているが、製造方法や医薬品各条にのみ規定されている試験などについては、詳細に承認書に記載されている。したがって、生物基の規定によって生物学的製剤の品質を確保するという時代ではなくなってきており、個別品目の承認書やGMP管理等で品質を担保するというのが主流となって

いる。国家検定においても、古くから生物基に示された試験法を用いて検定機関による試験が行われてきたが、予防用ワクチンについては2012年に、他の全ての国家検定対象医薬品については2021年に、国家検定申請時に当該製品の製造及び試験の記録等を要約した書類（製造・試験記録等要約書；SLP）を製造販売業者に提出させて、検定機関が試験品に対する試験に加えてその書類に記載された内容の承認内容への適合性、その他製造管理及び品質管理として不適切でないことを確認、審査する制度（SLP 審査制度）が導入された。

新規の生物学的製剤（先発品）開発業者にとって、生物基は当該業者のノウハウが詰まった承認書の内容を単に公開されるに過ぎない、といった意見もある。また、既存の生物基各条の規定を満たすことができない製剤が開発される場合や、製造方法や試験方法の変更により既存の生物基各条の規定を満たすことができなくなった場合には、既存の各条を改正したり、新しい各条が新たに設けられたりすることによって対応されているのが現状である。一般的に生物学的製剤は、より高度若しくは複雑な製造管理、品質管理が必要であることから、新規参入業者はそれほど多くなく、他の生物学的製剤を製造、販売している業者がそれまでに他の生物学的製剤で培った技術やノウハウを利用して新規の生物学的製剤を開発するケースがほとんどである。生物学的製剤においても新規モデルティを用いた製剤が開発され、これまで生物学的製剤を製造販売していなかった業者が参入することが今後増えることも考えられるが、そういった業者は従来型の生物学的製剤における製造技術や品質管理技術を

応用するよりはむしろ、新たに独自に製造技術や品質管理技術を確立したり、他分野の医薬品で培った技術を応用したりすることが多いと思われる。また、生物基においては製造方法に関してそれほど詳細に規定されておらず（特に製造方法は製造業者の秘匿情報が含まれることや、複数の品目を1つの基準でカバーしようとするれば当然ではあるが）、中間体や原液（原薬）、小分製品に対する試験に関する規定を中軸として定められている。しかしながら、近年、医薬品の品質保証のあり方が、試験による品質管理に基づく品質保証よりも、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン等に基づき緻密に設計された管理戦略とGMPに基づいた製造工程のコントロールを重視する考え方にシフトしつつあることも、今後の生物基のあり方を検討する上で考慮する必要があると思われる。後発品の開発においても、前述のように当該後発品が既存の基準に適合しない場合は基準を改正するか、新たな各条を設ければよいと、既存の生物基を満たすように製造したり品質管理を行ったりするという意識は少しずつ薄れてきているように思われる。日本の生物基は基本的に **minimum requirement**（最低限の要求事項）とされており、海外においても生物基は **Minimum Requirements for Biological Products**（MRBP と略される）という英語名で広く知られているが、もはや最低限満たすべき基準としてあらかじめ定められるものという立ち位置ではなくなっている。

以上のような状況に鑑みると、現在の生物基は、その構成要素である3つの公（公共、公的、公開）のうち、生物学的製剤の品質確保のために公共の用に供する公的な基準と

しての性格よりも、種々の生物学的製剤がそれぞれどのような性質のもので、どのように製造され、どのように品質管理されているかを一般に公開することによって国民の安心につなげるためのパンフレットの文書という性格がより強くなってきているように思われる。一方で、近年、医薬品の製造販売承認審査の報告書や承認申請時に提出される資料の概要、添付文書やインタビューフォームなどの資料が PMDA のウェブサイト公開されており、個別の医薬品の原材料、製造方法、品質管理の方法、有効期間などの情報（一部秘匿事項に該当する情報を除く）に誰でもアクセス可能となっている。このような取り巻く状況の変化を踏まえ、果たして製造方法や試験方法について、どれだけその詳細を公開すべきなのか、更にはこの生物基自体を今後どうしていくべきなのかについては、真剣に検討すべき時期が来ていると考えられる。また、近年、医薬品供給のグローバル化が進んでおり、生物学的製剤も例外ではない。日本薬局方については、日米欧三薬局方検討会議（PDG）などを中心に、欧州薬局方や米国薬局方等との調和が進められている。したがって、生物学的製剤に対して国が定める基準についても、国際調和、国際整合を図るべきと考えられる。また、欧州薬局方においては、他の医薬品と同様、生物学的製剤についても **Monograph**（日本薬局方の医薬品各条に相当）が存在している（生物学的製剤について別途規格書を作成していない）ことから、日本の生物基も日本薬局方に統合すべきとの意見もある。既に幾つかの生物学的製剤については、日本薬局方に記載されており、そこに性状等が記載されているものの、製法、品質等については、生物基を引

用する形になっている。現状、国家検定の対象となる生物学的製剤については、その承認時に定められなければならない検定基準において、検定機関が実施する試験項目とその判定基準が基本的に生物基を引用する形となっているため、検定基準における試験項目及び判定基準を独立させる（検定基準において独自に定める）ことや、承認書において生物基を引用している箇所や添付文書、関係法令等の整理、見直しなど、様々な対応が必要となるが、将来的に生物基を日本薬局方に統合することも検討に値すると考えられる。特に海外の規制当局関係者から日本の生物基の英文版の提供を求められることも多いが、生物基の公式英文版は存在しない。日本薬局方は英文版も作成され、厚生労働省のホームページに公開されるため、生物基の内容が英文で公開されるようになることは、海外の規制当局関係者や海外製薬企業の従業員を含め、日本語を母語としない人々にとって有用であると考えられる。

今後の生物基の方向性等、大きな課題については、過去の全面改正時に設置されたような様々な有識者で構成される特別な組織を設置するなどして検討することが望ましいと考えられる。その上で、定められた方針に基づいて、生物基原案の作成や生物基の規定の解釈、運用等に係るルール等を定め、何らかの公的な文書で明示して周知する必要があると思われる。

E. 結論

生物基全体を精査した結果、表記、記載の不統一や不整合等が認められた。また、用語の定義や規定の適用範囲、適用方法、運用上の取扱い等が不明確で読み手によっ

て異なる解釈につながるおそれがある事項も存在した。今後も現在のような形で生物基を維持、存続させるのであれば、生物基原案の作成や生物基の規定の解釈、運用等に係る指針のような公的文書が必要と考えられた。また、製造販売承認や GMP などの規制や医薬品に対する品質保証の考え方の変遷、医薬品供給のグローバル化等、近年の生物学的製剤を取り巻く状況の変化を踏まえ、本邦における生物学的製剤の品質確保のために必要な公的基準としての位置づけの再確認を行い、何をどこまで規定するかを含め、生物基のあり方の検討、見直しを行う必要がある、その際、どういった組織がどのような手順によって検討を行い、見直し方針を決定するのか等についても、更なる検討が必要と考えられた。

なお、本報告書は、本研究の分担研究者の個人的な見解に基づくものであり、当該

研究者が所属する組織の公式見解を示すものではないことにご留意いただきたい。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

関連資料

1. 生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）
2. 第十八改正日本薬局方（令和3年厚生労働省告示第220号）
3. 第十八改正日本薬局方原案作成要領
4. 生物学的製剤基準解説 2007年版
5. 血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査（NAT）の実施に関するガイドライン

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 研究課題名 生物学的製剤基準のあり方に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 品質保証・管理部 部長
(氏名・フリガナ) 石井 孝司 (イシイ コウジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 生物学的製剤基準のあり方に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 細胞化学部・部長
(氏名・フリガナ) 深澤 征義 フカサワ マサヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口[?]にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆子

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 生物学的製剤基準のあり方に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 品質保証・管理部 主任研究官
(氏名・フリガナ) フジタ ケンタロウ 藤田 賢太郎

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nomura Y., Noda K., Oohashi Y., Okuda S., Maki K., Ogawa T., Nakano T., Tsuchida N., Ishii K.J., Hayashi K., Iiyama H., Onodera H., <u>Ishii K.</u> , Shikano M., Okabe N.	Proposal for the revision of the guidelines for non-clinical studies of vaccines for the prevention of infectious diseases in Japan.	Vaccine	40	2810- 2818	2022