

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5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石井 孝司

令和6(2024)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. 生物学的製剤基準の見直し事項の検討	
石井 孝司 .....	22
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 .....	26
3. 生物学的製剤に関連するガイドライン等に関する研究	
藤田 賢太郎 .....	38
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	49

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。本年度は、今後の生物基のあり方の検討に資することを目的として、国内外の薬局方やガイドライン等に記載されている内容の調査を行った。その結果、日本においては、生物学的製剤の製造、品質管理に関する一般的、包括的な指針や生物学的試験法に関する指針が十分に示されていないことが明らかとなった。また、生物基の一般試験法で日局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。一方、生物学的製剤基準のあり方や見直しについては、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、業界団体とも協議を重ねてきたところ、協議の中で議論となった項目も含め、厚生労働省より検討依頼のあった事項について検討を行った。

## 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

湯本 貴文 厚生労働省  
医薬局 医薬品審査管理課  
東 雄一郎 厚生労働省  
医薬局 医薬品審査管理課  
齊藤 恭子 国立感染症研究所  
細胞化学部 室長  
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  
佐々木裕子 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い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。本年度は、生物基で定められている試験について製剤間の比較、欧州薬局方との比較を行い、問題点、課題の抽出及び検討を行う。また、生物基の一般試験法で日局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う。さらに、試験法の国際調和への協力のため、生物学的製剤基準からの異常毒性否定試験の記載の削除について検討を進める。

## B. 研究方法

### 生物基で定められている試験項目に関する研究

生物基（令和5年3月31日時点）、日本薬局方、その他国内で発出されているガイドライン等の内容、米国薬局方、欧州薬局方の内容や米国、欧州で発出されているガイドライン、世界保健機関（World Health Organization：WHO）が発行しているガイドライン等の記載内容を調査し、日本における生物学的製剤及び生物学的製剤基準に関連する指針等の必要性について検討を行った。

### 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

PMDA のホームページの医療用医薬品情報検で、一般名及び販売名「ワクチン」で検索し、再審査期間が終了しているワクチンについてピックアップした。また、EP（Ed.11.0）の”Vaccines for human use”に掲載されているワクチンの Monograph を調べ、生物基掲載のワクチンに相当するワクチンをピックアップした。USP が公表する

mRNA ワクチンのドラフトガイドライン

“Analytical Procedures for mRNA Vaccine Quality 2<sup>nd</sup> Edition”を USP のサイトより入手し、内容を精査した。

### 生物学的製剤基準の見直し事項の検討

本研究班においては、生物基の全体的な記載の整合についても、令和4年5月30日の薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第二部会において厚生労働省より示された作業方針に沿って検討を進めてきた。一方、生物学的製剤基準のあり方や見直しについては、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、業界団体とも協議を重ねてきたところ、協議の中で議論となった項目も含め、厚生労働省より検討依頼のあった事項について、本研究班で検討を行った。

（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

### 生物基で定められている試験項目に関する研究

#### 1. 生物学的試験法のデザインや結果の解析について

生物学的試験法は動物や細胞を使用することなどから、結果のバラつきが避けられず、それを軽減するために標準物質を使用して相対力価を算出する試験が多い。また、反応の有無等を指標に力価を算出するような半定量的な試験法も存在する。さらに、外れ値が観測されるケースも多く、また、独立して実施した複数回の試験の結果を統合する必要がある場合も存在する。米国薬局方には、そのような生物学的試験法の特性を踏まえ

て、主に相対力価を算出する試験法に重点を置き、生物学的試験法をデザイン、開発、バリデートする際や、試験結果を解析する際に留意すべき事項等が生物学的試験法に関する **general chapter** に示されていた。欧州薬局方においても、生物学的試験法の統計解析に関する **general chapter** が存在し、結果の信頼性を高めるための試験デザイン、試験結果の統計解析モデル、解析法などについて、具体的な実施例も交えながら詳細に説明されていた。

日本においても、日本薬局方の参考情報や、日本も作成に関与している医薬品規制調和国際会議（**International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : ICH**）のガイドライン（**ICH Q2**）などに試験法のバリデーションに関する指針が示されており、また分析法の開発に関するガイドライン（**ICH Q14**）、生物薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドライン（**ICH Q6B**）も存在していたが、実際に生物学的な試験をデザイン、実施するにあたり、生物学的試験で特に起こりやすい結果のバラツキや偏りを軽減させるための措置や、生物学的試験で得られた試験結果の解析法の詳細などについては、特に示されていなかった。

また、近年、**3Rs (Reduction, Replacement, Refinement)** の原則に基づき、動物を使用する品質管理試験法（*in vivo* 試験法）から動物を使用しない試験法（*in vitro* 試験法）への切替えが進められている。欧州薬局方では、**general chapter** において、*in vivo* 試験法の代替試験法として *in vitro* 試験法を確立する際に考慮すべき事項等、代替試験法への切替えを促進するための指針が提供されていた。

## 2. ワクチンの製造、品質管理等に関する一般的事項について

生物基の各条では、製造方法の概要、品質管理試験法などについては規定しているが、ワクチンの特性等を踏まえ、どのような点に留意して製造プロセスを確立し、管理すべきかといった点までは示されておらず、そういった点を補完する包括的な国内ガイドラインも見当たらなかった。なお、我が国には「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準」、「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」が通知ベースで存在しているが、生物学的製剤等の **GMP** に関する規制的な側面が強かった。

米国薬局方には個別のワクチンに対する各条は存在しないが、ワクチン全般並びに多糖体及び多糖体結合型ワクチン、細菌ワクチン、ウイルスワクチンに係る **general chapter** が存在し、その中でワクチンの製造管理、品質管理に関する留意事項等が示されていた。欧州薬局方には、個別のワクチンに対する各条に加え、ヒト用ワクチンに関する **general monograph** が存在し、ワクチンの製造や品質管理に関する一般的な事項が規定されているが、欧州薬局方の **general monograph** に示されている事項は要件とされていることから、ガイドライン的な内容は含まれていなかった。また、**WHO** は数多くのワクチン関連ガイドラインを作成しているが、その多くは個々のワクチンごとに作成され、製造、品質管理のみならず、非臨床評価、臨床評価に関する指針を含めた形式となっていた。ただし、ワクチンの安定性評価に関するガイドラインなど、横断的なガイドラインも存在していた（なお、日本では安定性評価については、

ICH Q5C ガイドラインがワクチンにも適応可能とされていた)。

また、諸外国においては、例えば、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) が発行している混合ワクチンの評価に関するガイドライン、FDA や WHO が発行している plasmid DNA ワクチンに関するガイドライン、WHO が発行している mRNA ワクチンに関するガイドライン、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) が発行している組換えウイルスベクターワクチンに関するガイドラインなど、製造、品質管理等に関してワクチンの種類に応じた留意事項等を示したガイドラインも存在していた。日本においても、最近になって組換えウイルスワクチンに関するガイドラインが作成され、その中で組換えウイルスワクチンの製造方法の開発や品質評価に関する指針も示されていた。

ワクチンの製造では、病原体そのものや防御免疫を付与するための抗原を発現する組換え体などをバンク化したもの(セルバンク、ウイルスシード)を増殖させる場合が多く、これらを適切に管理することが極めて重要である。セルバンクについては、ICH のガイドライン (ICH Q5A、Q5B、Q5D) において、作製や管理等に関する指針が示されていた。ただし、ウイルス安全性評価に関する指針 (Q5A(R2)) については、組換えサブユニットワクチンや組換えウイルスベクター(ただし、ウイルスが工程中に不活化/除去されるものに限る) などには適用されるが、不活化ウイルスワクチン、弱毒生ワクチンなどは適用外となっていた(注 2)。一方でウイルスシードについては、どういった特性解析や品質管理試験を実施すべきかを含め、作製や管

理等について包括的に示した指針は国内では見当たらなかった。米国においては、米国薬局方や FDA が発行している **Guidance for Industry** などにおいて、ワクチンの製造に使用するウイルスシードの管理等に関する指針が示されていた。

(注 2 : ICH Q5A (R2)は、本報告書作成時点で日本においてまだ適用されていない。)

近年、血清を添加しない培地や、遺伝子組換えトリプシンを使用することによって、ウシ血清やブタ由来トリプシンなどを使用せずに製造されるワクチンも増えてきているが、まだ多くのワクチンの製造にこれらの動物由来原料が使用されている。日本においては、生物由来原料基準において、動物由来原料に関して記録に残しておく必要がある情報、当該原料等の製造工程において外来性ウイルス等を不活化又は除去する処理の必要性、当該原料を使用する製品の製造過程においてウイルス試験を実施する必要性、また、反芻動物由来原料については、伝達性海綿状脳症 (TSE) のリスク低減措置として使用部位、原産国に関する規定等が定められていた。しかしながら、これらの原料に対して具体的にどのように製造管理、品質管理を行うかについては、十分に示されていないと思われた。米国においては、米国薬局方や米国連邦規則集 (Code of Federal Regulations : CFR)、FDA が発行している **Guidance for Industry** などでウシ血清等の動物由来原料の製造管理、品質管理に関する要件や指針を示していた。欧州については、欧州薬局方にウシ血清に関する各条が存在し、EMA のガイドラインにおいても、ウシ血清やブタトリプシンに関する指針が示されていた。また、WHO もガイドラインにおいて生物由来原料の管理に関する

指針を示していた。なお、日本においても動物用医薬品の分野では、ウシ血清に対して実施すべき試験（無菌性に関する試験、外来性ウイルス等に関する試験）が動物用生物学的製剤基準に規定されていた。

一部のワクチンは動物由来の初代培養細胞を使用して製造されているが、由来動物の適格性や初代培養細胞の管理などについては、ICH Q5D や日本薬局方の参考情報に一定程度示されていた。また、ワクチンの中には、製造や試験に特定病原体感染防止条件（specific pathogen-free : SPF）動物に由来する材料（発育鶏卵等）を使用している製剤も存在するが、日本薬局方の参考情報等では、由来となる SPF 動物の具体的な衛生管理については触れられていなかった。欧州薬局方にはワクチンの製造及び品質管理に使用するニワトリ由来の材料の元となる SPF 鶏群に関する **general chapter** が存在し、SPF 鶏群の確立や管理（特定の病原体に対する試験を含む）について記載されていた。米国においても、米国薬局方の **general chapter** や **Guidance for Industry** でワクチンの製造に使用する発育鶏卵（鶏卵が由来する鶏群の管理も含め）に関する事項が記載されていた。なお、日本においても動物用医薬品の分野では、動物用のワクチン等に適用される動物用生物学的製剤基準において、生ワクチン等の製造に使用する発育鶏卵の由来鶏群等に関する規定（病原体に関する検査に関する規定を含む）が存在していた。

ワクチンの中には、アジュバントが含まれる製剤も多いが、米国薬局方の **general chapter** や欧州薬局方の **general monograph** ではアジュバントの品質管理等についても記載されていた。さらに欧州では、ワクチンに

含まれるアジュバントに関するガイドラインが存在し、その中でアジュバントそのものやアジュバントと抗原を混合したものに対する品質管理に関する指針が示されていた（なお、当該ガイドラインには、非臨床、臨床に関する指針も含まれていたが、現在それらは無効となっている）。また、WHO は、ワクチンアジュバント及びアジュバント含有ワクチンの非臨床評価に関するガイドラインにおいて、非臨床試験や人での初回臨床試験に使用するロットに限定した記述になっているものの、アジュバント及びアジュバント含有ワクチンの品質管理等に関する指針を示していた。日本においては、アジュバントを含有するワクチンの非臨床試験、臨床試験において留意すべき事項等はガイドラインに示されているが、アジュバントに特化した品質管理に関する指針は見当たらなかった。また、米国薬局方の **general chapter** では安定剤、防腐剤といった添加物や、製造工程由来不純物（細胞由来不純物、抗生物質、不活化剤等）の管理等についても記載されており、また、日本でも適用されている ICH Q6B ガイドライン（ただし、従来型のワクチンは適用対象外）においても、原薬や製剤に対する規格及び試験方法の設定に加え、原材料、不純物、添加剤等の管理に関する指針が示されていた。

### 3. 抗毒素製剤の製造、品質管理に関する一般的事項について

生物基においては、それぞれの抗毒素製剤の各条において、製造方法や品質管理試験について規定されているが、免疫に用いる動物は動物種のみ、また免疫原についても毒（素）又はトキシイドを使用する旨しか規定され

ていなかったり。欧州においては、欧州薬局方に免疫動物の血清又は血漿から製造されるヒト用抗血清に関する **general monograph** が存在し、また、EMA のガイドラインも存在していた。これらにおいては、免疫に用いる動物（飼養要件を含む）、免疫原の品質管理、免疫動物の監視、採血、血清回収に関する要件や、免疫グロブリン／免疫血清の特性解析、製造における留意事項等についても示されていた。また、WHO は抗ヘビ毒免疫グロブリンに関するガイドライン(他の類似製剤にも適用可能としている)を作成しており、その中では免疫原となる毒を採取するヘビやその飼育施設等の管理、ヘビ毒の採取、採取したヘビ毒の品質管理、免疫動物の選択及び管理（免疫後の管理を含む）、動物への免疫、血漿の採取及び品質管理、抗ヘビ毒免疫グロブリンの製造及び品質管理、ウイルス安全性に関する対策等に関する指針が詳細に示されていた（また、動物に対する倫理面への配慮等についても示されていた）。

#### 4. 血漿分画製剤の製造、品質管理に関する一般的事項について

血漿分画製剤の生物基の各条及び通則において、製造に使用される原血漿に対して生物由来原料基準が適用される旨規定されていた。生物由来原料基準（血液製剤総則）においては、血漿分画製剤に用いる血液の提供者（ドナー）の適格性、採血法、原料等（血液、血漿）とその保存方法、血液に対して実施する血清学的検査、原血漿に対して実施する核酸増幅検査（NAT）、原血漿の保存方法、記録に保存すべき事項などが規定されていた。NAT の実施については、「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、試験法の確立や実施において留意すべき事項等が示されていた。また、血漿分画製剤のウイルスに対する安全確保対策については、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」に原則的な考え方（製造工程におけるウイルス除去／不活化及びウイルス検査の実施、ウイルスクリアランス能の評価など）が示されていた。

欧州薬局方においては、各血漿分画製剤に対する **monograph** に加えて、血漿分画製剤の製造に用いられるヒト血漿に関する **monograph** が存在し、ドナー要件（ただし、欧州評議会の **recommendation** や欧州連合の指令等を参照している）や献血に対する検査などに加え、採血法や回収する目的タンパク質に応じた血漿の保存条件、血漿に対して実施することが望ましい試験、プール血漿に対する試験なども示されていた。また、欧州においては血漿分画製剤に関するガイドラインも作成されており、血漿分画製剤の製造や品質管理、外来性のウイルス等に対する安全性確保対策などについて、指針が示されていた<sup>52)</sup>。米国薬局方にも、ヒト血漿に関する **general chapter** が存在し、血漿の採取や処理方法（抗凝固処理や保存方法を含む）、ドナースクリーニング、献血に対する検査など、ヒト血漿に係る品質管理の原則や規制の概要が示されていた。さらに、米国薬局方には血漿分画製剤の製造に用いられるヒト血漿のウイルス検査に関する **general chapter** も存在し、どの病原体に対してどのような検査を行うかについて、より詳細に示されており、また、米国と EU における要件の違いについても示されていた。WHO も血漿分画製剤の

製造に用いられるヒト血漿に関する詳細な指針を示したガイドラインを作成しており、他の血液、血液成分、血漿分画製剤に関する WHO ガイドラインや血漿分画製剤のウイルス安全性に関する WHO ガイドラインなどと合わせ、血漿分画製剤の製造、品質管理に有用となる包括的な指針を提供していた。

#### 5. 医薬品各条等の作成、利用に関する手引等について

欧州医薬品医療品質部門（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare：EDQM）は、欧州薬局方の monograph や general chapter を作成、利用する際の手引を医薬品の種類ごとに作成しており、ワクチン・抗血清に関する手引やヒト血漿由来製品に関する手引も存在していた。この手引には、monograph (general monograph, individual monograph)、と general chapter との関係性、要件とされる事項／参考となる情報の区別、各条に規定されている試験法以外の方法の採用、monograph や general chapter を新たに作成又は改正する際の手順、monograph 内の構成（項目）や規定される事項などについて解説がされていた。なお、国内でも日本薬局方については、原案の作成方針や記載方法等に関する指針が日本薬局方原案作成要領に示されていた

#### 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

##### 1. 日局へのワクチン収載

現在、生物基（令和 6 年 3 月 26 日厚生労働省告示番号第 111 号）に収載されている生物学的製剤は 102 品目（ワクチンは 50 品目）ある。そのうち第十八改正日局（令和 3 年 6

月 7 日厚生労働省告示第 220 号）に収載の生物学的製剤は 21 品目（表 1、ワクチンは 11 品目）となっており、両者の品目数には開きがある。電子版が確認可能である日局の中で最も古い版は第十四改正日局（平成 13 年 3 月 30 日厚生労働省告示第 111 号）であるが、収載されている生物学的製剤の品目は第十八改正日局と同一である（ただし、第十八改正日局に掲載されている乾燥痘そうワクチンについては、令和 4 年厚生労働省告示 283 号により検定告示から削除されたのに伴い、生物基からは削除されている。つまり第十四改正から第十八改正までの約 20 年の間、生物学的製剤は日局には新規収載されていないことがわかる。日局は日本において流通している医薬品の公定書であり、保健医療上重要な医薬品を優先して収載することによる収載品目の充実を経て、公定規格にふさわしい医薬品の全面的収載を目指している<sup>14</sup>。先発品メーカーを中心として作成される局方収載原案であるが、後発品メーカー等による意見出しや改正要望、パブリックコメントを経て標準化がなされ、医薬品のあるべき姿に近づいていくことが期待されている。したがって、国内に流通し、医療現場での汎用性、必要性が高い生物学的製剤は、日局へ収載されることが望ましい。新型コロナウイルス感染症のパンデミックを経験し、国内においてはこれまで以上にワクチンに対する関心が高まっている中、ワクチン等生物学的製剤の日局への収載が滞っている事態は国内外の薬事関係者は元より、国民にも情報提供が十分なされていないことにほかならず、まずは日局への早期の収載を検討すべきと考える。

日局の改正については 5 年ごととされ、最近では 2 年ごとに追補が発刊されている。一

方、生物基の改定については新規製剤の承認時および必要に応じて行われており、頻度は日局よりも非常に高く、柔軟に対応されている。このため、ワクチンは生物基に収載されていけばよいと整理され、日局への収載が遅れていたものと想像される。では、どのようなワクチンを早期に収載すべきであるのか。PMDA のホームページによると、第十九改正日本薬局方作成基本方針においては、日局への新規収載の基準として以下の点を挙げている。

- ①有効性及び安全性に優れたもの
- ②医療上の必要性が高いもの
- ③国内外で広く使用されているもの

(USP や EP 等に収載され、国際的に広く使用されている医薬品を含む)。

- ④日本薬局方の一層の国際化を推進するもの。他の薬局方に先駆けて、日本薬局方に早期収載すべき医薬品。

さらに、「第十九改正日本薬局方作成基本方針について」では、既承認品で保健医療上重要な医薬品と再審査期間が終了した医薬品については可能な限り速やかに収載すべきとされている。再審査が終了した医薬品については有効性安全性に優れ、国内での実績もある医薬品と捉えることが可能だからであろう。そこで、初回の審査からすでに一定年数が経ち、再審査がすでに終了しているワクチンを PMDA の検索サイトを用いてピックアップしたところ、12 品目が見出された。また、これらの 12 種のワクチンのうち、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン、乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチン、経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン、5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (担体たん白質結合型)、組換え沈降 2

価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来)、組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)、不活化ポリオワクチン、肺炎球菌ワクチンの 9 品目は、法律に基づいて市区町村が主体となって実施する定期接種となっている。この結果はこれらのワクチンが国内で広く繁用されていることの証左であり、早期に日局への収載を検討すべきと考えられた。

次に生物基に収載されたワクチンのうち、類似ワクチンが EP に収載されているものをピックアップした結果、19 品目のワクチンが見出された。第十九改正日局への新規収載の基準に、「国内外で広く使用されているもの」というものがあるが、EP に収載されているものはこれに相当すると考えられる。

上記の両方に登場するワクチンは乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (担体たん白質結合型)、経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン、5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン、不活化ポリオワクチン、4 価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)、肺炎球菌ワクチンの 6 品目であった。したがって、これらは特に優先的に収載を検討すべきと考えられた。

## 2. 優先度の高い生物基のアップデート

### ①：生物基の作成指針の整備

生物基にはワクチン、抗毒素、血液製剤が収載されることになっているが、その目的と意義が明確ではないことが製薬企業側から指摘されており、「現行の生物基は廃止し、内容を日局に統合すべき」と製薬業界から提言されていた。統合については、日局、生物基の専門家と業界団体の間で慎重な議論が

必要であり、一朝一夕に結論を出せる課題ではない。これまでと同様に生物基と日局を独立させて存続させるにしても統合するにしても、現状の書きぶりに統一性のない生物基については、作成要領の整備が必須であると考え。まずは、日局の作成要領をベースに生物基を整えることから始めてみるのが良いと考える。

令和4年度の報告書に挙げたように、生物基は度重なる改正が行われて来ているにも関わらず、用法・表現の不統一・誤用が複数見出された。その一方で日局は細則を定めて原案を作成しており、一貫性・精緻性に優れており、基本的には生物基を日局に寄せていく前提で生物基の作成要領を定めるのが良いと考える。日局のように、生物基の原案作成委員会を設置し、検討を開始すべき段階にあることをここで再度提案しておきたい。この委員会は、日局の原案検討委員会とも連携し、日局に掲載すべき生物学的製剤についても議論し提案できるとよいと考える。

## ②：生物基の英語版の作成

日局に掲載されているワクチンの医薬品各条における記載を調べると、すべてにおいて「本品は生物学的製剤基準のXXXXワクチンの条に適合する」と書かれている。つまり、すべて生物基を参照することが前提となる構造になっている。日局は英語版が発刊されているが、それぞれの英語版の各条の表記を調べると、“It conforms to the requirements of XXXX Vaccine in the Minimum Requirements for Biological Products.”となっており、英語版の生物基が存在することが必須である。ところが、英語版の生物基についてはかつて2006年の翻訳版が公開されていたものの、現在は非公開で、日本語を理

解できない海外ユーザーにとっては簡単には内容を知ることができない状況となっており、利便性・透明性が著しく損なわれている。生物基の内容についてはC.2.で述べたように、作成要領を整えて記載整備を行うことが必須だが、まずは現状の内容の英訳版を作成して整備し、早期に公開するのはどうだろうか。海外の薬事関係者には日本の生物学的製剤基準の内容にすぐアクセスできない状況にあり、日本における医薬品の品質管理の透明性確保の観点からも、また、有用な生物学的製剤の海外からの国内への導入に際しての障壁となりうるという観点からも、英語版生物基の整備は急を要している。

## 3. 将来の生物基の在り方

過去に生物基は、生物学的製剤の製法及び試験方法等を規定する役割があったが、今日では多くの生物学的製剤について、具体的な製造方法や規格及び試験方法等が承認書に記載されているため、生物基の存在意義が薄れている状況にある。新規ワクチン開発メーカーにとっては生物基を作成することが承認書を抜粋した技術内容が公開されることにすぎず、メリットはないとの意見がある。そのため、以前より生物基は日局に統合すべきという議論があることは先に述べた通りである。しかしながら、日局と異なり、新規ワクチンが承認と同時に掲載されるという更新の速さという利点を生かして、生物基を存続させる意義はあると考えられ、厚生労働省からは、生物基の今後の方向性について、以下の1)～3)が打ち出されている。

1) 製法、試験方法等を規定することについては承認書に任せ、生物基は生物製剤につい

て検定に関わる事項、品目横断的に求める事項、感染症対策や予防接種政策上必要な事項、個別の承認書では規定できない事項、国が主体的に要求すべき事項の観点から、重要事項を定めて記載内容を整備する。

2) 横断的にまとめることが合理的な各条はまとめ、EP、USP、WHO ガイダンスとの調和も検討する。

3) 動物試験を縮減し、*in vitro* 化を進める。多くの参考情報など補足・解析事項を別途作成して、公表を検討する。

上記の方向性で生物基が整備されることになった場合、3) の将来の生物基の補足事項にはどのような内容を含めるのがよいのであろうか。新型コロナウイルスのパンデミックを契機として、mRNA ワクチンが複数上市され、多くの製薬企業が当該モダリティに関心を寄せている状況を鑑み、mRNA ワクチンを例に考えてみたい。世間での mRNA ワクチンへの関心の高さととは裏腹に、我が国の公定書では mRNA ワクチンに関する一般情報は得られない状況にある。現在 USP において mRNA ワクチンの品質分析手順に関するガイドラインのドラフト作成が実施されているので、その内容を精査した。

mRNA ワクチン等、mRNA ベースの治療薬市場は今後飛躍的な拡大が見込まれているが、その技術は比較的新しいものであるため、mRNA の品質に関する規制ガイドラインや業界標準はまだ発展途上にある。そこで USP では、mRNA の品質特性について共通の理解を得るために、mRNA の品質に関する一連の分析法の開発を実施中である。2022 年 2 月に USP はドラフトガイドラインの初版を発表し、利害関係者からの意見を募集した。USP は提供された方法を取り入れた第二版

を 2023 年 4 月に発表し、さらなる意見募集を行っている。同時に USP は ラボラトリーにおける方法の適格性や妥当性の確認を開始している。

イントロダクションを読み進めていくと、以下の①～⑥に挙げるように、各社の製剤横断的な情報を掲載していることに気づく。

- ① mRNA とはどのような分子か、といった生物学的な基礎
- ② 現在承認されている mRNA ワクチンの構造と各ユニットの機能
- ③ 原薬の製造方法のアウトライン
- ④ 脂質ナノ粒子を用いた mRNA の細胞内送達の仕組み
- ⑤ mRNA ワクチンが免疫反応を惹起する仕組み
- ⑥ 原薬および小分製品の品質特性の評価方法とリリース時の規格試験のまとめ

各記述は手短で長くても 300 ワードほどではあるが、基本から実際の製造まで幅広い情報を網羅している。情報の受け手の対象をかなり広く想定していることがうかがえる。このように本質となる成分の基本情報、薬効の仕組み、製造の実践的な内容までカバーする参考情報を医薬品各条とは別建てで整備すれば、生物基に生物学的製剤の多面的な理解のための解説書の役割が加わり、活用の方が広がるのではないかと。

一方、mRNA ワクチンガイドラインのイントロダクションの後には、原薬および小分製品の確認試験、含量試験、完全性試験、純度試験、力価試験、安全性試験等の個別の解説が続く。各論では比較的詳細なプロトコールが掲載され、試験によっては複数の手法も収載されており、アカデミアや製薬企業の開発者、実際の製造業者に有益な情報が並ぶ。こ

のやり方を参考に、生物基の参考情報に試験方法を公表していけば、より幅広い mRNA 製品に当該方法が適用される可能性が高まり、最終的には日局の一般試験法に記載されるような標準化した方法の作成のきっかけになることが期待される。

### 生物学的製剤基準の見直し事項の検討

検討が必要な事項として、以下の項目が挙げられる。

#### 1. 通則 12 (溶剤の添付)

(検討事項)

- ・通則 12 の規定において、適当な溶剤を添付することと規定されているが、例えば注射用水の場合などは一般にも販売されており、添付を必須とまで規定する必要性は低いのではないか。

#### 2. 通則 18 (最終無菌ろ過の実施)

(検討事項)

- ・通則 18 の規定において、最終バルク化した後の操作は攪拌操作のみが許容されている規定となっており、無菌ろ過滅菌ができない規定となっている。
- ・PIC/S Annex1 の規定では、「最終無菌ろ過は、可能な限り充てんポイントに近い所で行わなければならない」と規定されており、一部のワクチンではこのように充填ポイントの近くで無菌ろ過する汚染管理戦略を取る可能性があるが、通則 18 の規定に反するのではないか。

#### 3. 通則 26 (表示確認試験)

(検討事項)

- ・通則 26 において、表示確認試験は、包装表示後に実施することを前提として規定されているが、国家検定の封印中の包装が可能になったものの、当該規定により包装表示後の試験実施が求められるケースや、日欧 MRA の適用による海外での確認試験

の結果の活用ができないケースが生じている。

#### 4. 通則 37、38、40 (有効年月日)

(検討事項)

- ・本来の有効期限は製造日から起算すべきものであり、多くの品目では承認上「製造日から〇〇」という形で手当てがなされているものの、いくつかの品目では元の記載が残ってしまっているものがある。
- ・検定を受けるべき品目に関して、原則検定合格日を起算として最終有効年月日を表示することになっているが、実際の有効期間は安定性データなどにに基づき設定されていることから、製造年月日(たとえば製剤の充てん日)を起算とし、またほかの医薬品と併せて使用期限(年月)の表示にしてはどうか。

#### 5. 一般試験法「異常毒性否定試験」

(検討事項)

- ・医薬品各条の規定からは削除が進められているが、一般試験法としての記載を残す必要はあるか。
- ・現状、流通していない品目(医薬品各条)では異常毒性否定試験の規定が残っているものがある。

#### 6. 一般試験法「結核菌培養否定試験法」

(検討事項)

- ・一般試験法「結核菌培養否定試験法」の「1 培地」において「1%又は2%小川培地を用いる」と規定されている一方、「2 接種量」では1%小川培地のみの規定となっている。(1%小川培地が販売中止となり、2%小川培地を用いる必要がある)
- ・欧州薬局方における同様の試験である 2.6.2 Mycobacteria では、海外で広く用いられている異なった培地(固形培地として、Lowenstein-Jensen 培地、Middlebrook 7H10 培地の 2 種類に加えて液体培地 1 種類を

各3検体の計9検体)を使用することが推奨されており、液体培地の場合の接種量及び全体の検体本数に生物基との相違がある。

#### 7. 一般試験法「ナトリウム定量試験」 (検討事項)

- ・ナトリウム含量試験のナトリウム標準原液は水で希釈することになっている。原子吸光光度計を用いてナトリウムを測定するためにはセシウムなどイオン化干渉を抑える成分が必要であるので、検体の希釈と同様にナトリウム標準原液の希釈についても「水又は適当な希釈液で希釈する」と見直しをしてはどうか。

#### 8. 一般試験法「質量偏差試験」「たんぱく質窒素定量法」 (検討事項)

- ・日局一般試験法にも同様の試験法が規定されている。試験原理は同一であることから日局を準用することにしてはどうか。
- ・日局の試験法を準用するのであれば、「検体中のたんぱく質をTCA沈殿法で単離・濃縮後、ケルダール法により窒素量を測定し、たんぱく質量を換算する(ケルダール法は日局「6.02 製剤均一性試験法」の「2. 質量偏差試験」及び「1.08 窒素定量法(セミマイクロケルダール法)を準用。）」とするのがより適切と思われる。

#### 9. ワクチンの中和 (検討事項)

- ・現行の生物基に記載の中和用試薬として規定されているのは、当該ウイルスの「免疫血清」のみとなっているが、「血清を精製して製した精製抗体や作成したモノクローナル抗体」の使用が想定され、特異性の観点からも問題はないと考えられるこ

とから、抗体を追記してはどうか。

#### 10. 承認書で規定する場合 (検討事項)

- ・生物学的製剤基準においても、通則や医薬品各条において「別に規定する」との規定が設けられているが、この趣旨を明確にすべきではないか。

#### 11. たん白質定量用標準アルブミン (検討事項)

- ・一般試験法「B 標準品,参照品,試験毒素及び単位」の「3 その他」に規定されているたん白質定量用標準アルブミンについて、現在、粉末しか対応できない規定となっており、製造に費用がかかっているが、この標準品は液状でも市販されているため、液剤の使用も読めるようにしてはどうか。

#### 12. ウイルス浮遊液 (検討事項)

- ・「ウイルス浮遊液」に対する外来性ウイルス否定試験において、外来性ウイルス否定試験であれば一定以上の濃度のウイルス液を用いて試験を行う必要性はあると考えられるものの、一律に原液濃度で試験を行うことまでは要しないものと考えられることから、最終的な製剤の濃度と同様の最終バルク濃度を超えない範囲であれば、希釈して試験を実施したとしても、外来性ウイルス否定試験の意義は失われないのではないかと。

#### 13. その他記載整備 (検討事項)

- ・個別製品でも手当てをしてきたとおり、各医薬品各条の「pH 試験」、「貯法」及び「有効期間」の規定については削除しても差し支えないのではないかと。

## D. 考察

### 生物基で定められている試験項目に関する研究

本研究において、欧米等の薬局方やガイドライン等に記載されている内容、国内の生物基、日本薬局方、その他のガイドライン等に記載されている内容を調査したところ、日本においては、欧米等において示されている生物学的製剤の製造、品質管理に関する指針のうち、特に生物学的試験法のデザインや結果の解析に関する指針、ワクチン、抗毒素製剤、血漿分画製剤の製造、品質管理に関する一般的、包括的な指針が十分に提供されていないと考えられた。昨年度の分担研究において、生物基の各条に設定されている試験項目が、各条間や欧州薬局方との間で異なっていることを報告したが、製剤種に応じた製造、品質管理に関する一般的かつ包括的な指針があれば、各条間の試験項目の統一性や、海外薬局方との調和が図られる可能性がある。また、生物学的試験法においては、測定対象（標準物質を含む）や試験に使用する材料等の不安定性、試験手順の複雑さなどにより、物理化学的試験法に比べてバラツキが大きくなる傾向があり、外れ値／異常値、欠測値なども発生しやすいため、恣意的な判断を防ぎ、信頼性の高い試験結果を得るためには、綿密な試験デザイン、試験結果解析法の確立が必要である。さらに、3Rsの観点から、動物を使用しない代替試験法の確立も求められているが、代替試験法の導入は欧米等が先行している状況にある。このような点を踏まえると、日本においても、生物学的試験法の確立、評価、結果解析等に関する指針が作成されることが望ましいと考えられる。

米国薬局方や欧州薬局方には、日本薬局方

と同様に、医薬品の品質を確保するための必須要件ではないものの、製造及び品質管理を行うにあたって推奨される事項や留意すべき事項等を示した指針が **general chapter**（日本薬局方では参考情報）に記載されていた。米国薬局方や欧州薬局方は、ワクチン等の生物学的製剤にも適用されるため、生物学的製剤に対しても適用される内容や生物学的製剤に特化した内容の指針等も含まれているが、日本薬局方では、一部の生物学的製剤の各条も存在するものの、生物学的製剤の要件は生物学的製剤基準を参照する形となっており、生物学的製剤（生物基収載医薬品）に対してのみ適用される参考情報は含まれていない。一方で、生物基は **minimum requirement** としての性格から、製造及び品質管理に関する要件のみが示されており、要件設定の背景や、要件でないものの推奨される事項／留意すべき事項、個々の製造ロットに対しては試験を実施する必要はないが特性解析として確認しておくべき事項など、品質確保のために重要となる指針等は含まれていない。生物学的製剤の製造及び品質管理に関する必須要件そのものを把握するためには効率的と言えるかもしれないが、他の通知等によって発出される医薬品の製造、品質管理に関する要件、指針などの中から、生物学的製剤に対して適用される部分を漏れなく把握し、またそのアップデートも把握し続けるという作業には、相当の労力、知識、経験等が要求される。とりわけ、生物学的製剤が使用される側の一般的な国民がそれを把握するにはハードルがかなり高いと考えられるため、どのような管理がなされた医薬品が供給されているのか一般向けに公表することでワクチン忌避などへの対応の一助にな

ることが期待できる。したがって、生物学的製剤の製造及び品質管理に関する一般的、包括的な指針が作成され、それが生物基の参考情報として公開されることが望ましいと考えられる。他の医薬品等にも適用される指針等については生物基に盛り込む必要はないが、生物学的製剤に対しても適用されるような指針等については、必要に応じて参照するようにし、全体像を漏れなく把握できるようにすることが望ましい。また、近年は新規モダリティを用いた製剤が次々と開発され、アジュバント開発スピードも速いことから、指針側の対応（アップデート）が追いつかないという可能性も考えられる。生物基の参考情報に収載する指針では頻繁に更新が必要となるような事項までは盛り込まずに基本的な管理戦略、考え方等を示し、基幹となる指針が頻繁に更新されたり、指針の内容が実態と合わなくなったりする事態を避けるような方策（小規模なアップデート、補足等はQ&A に対応するなど）が必要かもしれない。

欧州においては、欧州薬局方の **monograph** や **general chapter** を作成、利用する際の手引が作成されていた。こういった手引の存在は、薬局方の作成に係る透明性を高めるとともに、各条間の統一性確保や利用者の薬局方への理解の一助となると考えられる。日本薬局方においても、原案の作成方針や記載方法等に関する指針が日本薬局方原案作成要領に示されているが、生物基にはそういった指針／手引は存在しない。生物基の各条は他の既存の各条の記載を参考にしながら作成されるのが慣例となっているが、各条間で十分に統一が図られておらず、その作成、改正プロセスに関する透明性も高いとは言えない。したがって、生物基においても生物基作成に関

する指針／手引を作成することが望ましいと考えられた。

### 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

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、密な連携から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、生物基のワクチンの中で日局に収載されていないものについて、再審査が完了しているものおよびEPに類似ワクチンが収載されているものをピックアップした。その結果、再審査が終了しているのに収載されていないワクチンが 12 製剤、EP に類似ワクチンが収載されているのにも関わらず、日局に収載されていないワクチンが 19 製剤あった。特に両者に重複する 6 製剤（乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン [担体たん白質結合型]、経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン、5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン、不活化ポリオワクチン、4 価髄膜炎菌ワクチン [ジフテリアトキソイド結合体]、肺炎球菌ワクチン）は早期に日局に収載されるべきワクチンと考えられた。医学・薬学の成果を迅速に取り入れるという日局の本分を尽くすため、早期に検討すべきである。

現状の生物基では国内で使われるワクチン等についての参考情報を提供する仕組みとはなっていない。しかし、ワクチン等をより深く理解するために、背景知識等の参考情報を含めることは、生物基の利便性が高まることにつながると考えられる。まずは、海外局方の参考情報を手本に、たたき台となる原案を考えるのが良いと思われる。USP は自前でワクチン等の分析法を実際に評価できる

ラボラトリー機能を持っているのに対し、日局にはそのような仕組みはない。参考情報にワクチン等の分析方法を収めていく場合には、どのようにしてその適格性・妥当性を評価するかを考える必要がある。ワクチン等の新規承認時に国立感染症研究所で実施される承認前検査が企業側の規格試験方法の科学的妥当性を検討できる唯一の機会である。近年の国内の承認前検査では、実地試験が省略される傾向がみられるが、特に、新規設定試験については実施すべきであり、その試験時間の確保を考えるべきである。そのために、公的な試験実施機関の中の専門部署をより充実させ、製造企業とも事前に（承認申請前より）試験法の適格性について共同で検討するような仕組みがあってもよいと思われる。

本年度の検討の結果、生物基・日局に関しては以下の事項に早急に取り組むべきと思われる。

1) 生物基については記載整備のため、日局の原案作成要領に寄せた原案作成要領を整え、生物基と日局の齟齬を解消すること

2) 生物基の英語版を作成し、公表すること

3) 日局については、生物基に収載されているワクチンの中から国内で長年広く使用されているもの、国際的に広く使用されているものという観点から掲載すべきワクチン等を絞り込み、早急に収載を検討すること。

以上の作業を行いつつ、厚生労働省とPMDAが主導して、生物基・日局各専門家の協力のもと、生物基と日局を統合するのか、あるいは生物基を残すのかを民間の意見も聞きながら議論していただきたい。もし生物基を残すのであれば、より国民等に利便性の高い参考情報等を掲載できるよう、建付けを

変更していく必要があると考えている。

## 生物学的製剤基準の見直し事項の検討

生物基は日本の生物学的製剤の品質管理の根幹となっている基準であるが、制定以来50年以上が経過し、多数の改正が繰り返されている。これまで、各項目の記載に統一性が乏しい点、日本独自の試験の存在などWHO Recommendations/Guidelines等との齟齬が出てきている点、改正が計画的に行われない点など、複数の問題点が存在する。また、日局との重複や齟齬が存在することも指摘されている。本研究班での検討により、このような生物基が抱える問題点を明らかにすることができ、生物製剤の品質管理に関する技術の進歩に対応した、新たな体系の生物基の構築が目指せるものと考えられる。

## E. 結論

### 生物基で定められている試験項目に関する研究

生物基には minimum requirement として、市場に出荷される生物学的製剤が最低限満たすべき事項が示されているが、日本薬局方、米国薬局方及び欧州薬局方には、必須要件以外にも、医薬品の製造及び品質管理を行う上で推奨される事項、参考となる事項が含まれている。欧米等で発行されている薬局方、ガイドラインに関する調査結果から、日本においては、生物学的製剤の製造、品質管理に関する一般的、包括的な指針や生物学的試験法に関する指針が十分に示されていないことが明らかとなった。日本においても、今後、生物基の内容を補足するものとしてそのような指針を作成して、生物基に付随する参考情報という形で整理、公表することにより、生物基を従来の単なる要件、規格を集めたもの（規格基準集）

という位置づけから、生物学的製剤の開発、製造管理、品質管理をより効果的、効率的に行うための標準文書という位置づけに引き上げることが望ましいと考えられた。

また、生物基における各条間の統一性、海外薬局方との調和を図るとともに、生物基の作成、改正プロセスの透明性を高め、利用者による生物基に対する理解を深めるために、生物基作成のための指針／手引を作成することが望ましいと考えられた。

### 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

本分担研究では令和3年度に、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、特に両者に収載されている20の医薬品について、記載の比較検討を行い、細かな齟齬や表現の不統一を多数報告した。令和4年度は生物基の試験法の記載事項の中で日局の一般試験法と重複する点、相違点について、内容を精査し、比較検討したほか、日局の通則および原案作成要領に照らし合わせて、生物基の中での語句の使われ方も精査した。令和5年度は日局に早期に収載すべきワクチンの提案と将来の生物基像について、海外局方のガイドラインを参考に考察した。

以上の3年間の検討の中で浮かび上がるのは、生物基と日局の間の様々な面での齟齬・不統一である。生物基・日局は次のステージとして海外局方との国際調和を図るという重要な課題があることから、まずは生物基を日局に寄せることを基本に専門家によって早急にすり合わせを行うべきと思われる。

### 生物学的製剤基準の見直し事項の検討

生物学的製剤基準の見直しについては、ワクチン業界からの要望や、これまでの個別品目での業界やPMDAとのやり取りも踏まえ、見直しが必要と思われる事項についてまとめを行った。今後、業界やPMDAへの意見照会も行い、対応方針にまとめた上で、改正手続きに進めていく予定である。

なお、本報告書は執筆者の個人的見解に基づくものであり、所属機関である国立感染症研究所の公式見解を示すものではありません。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 生物学的製剤の承認審査 齊藤恭子、石井孝司、深澤征義 PHARM TECH JAPAN in press.

#### 2. 学会発表

1) Kuramitsu M, Mizukami T, Hamaguchi I. Removal of abnormal toxicity test from minimum requirements for biological products in Japan. 7th WPR NCL workshop Global Bio Conference (GBC) 2022. Sep 5-7, 2022, Seoul, KOREA (ZOOM)

### H. 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
2. U.S. Pharmacopeia, General chapter 111: Design and Analysis of Biological Assays

3. U.S. Pharmacoeia, General chapter 1030: Biological Assay Chapters—Overview and Glossary
4. U.S. Pharmacoeia, General chapter 1032: Design and Development of Biological Assays
5. U.S. Pharmacoeia, General chapter 1033: Biological Assay Validation
6. U.S. Pharmacoeia, General chapter 1034: Analysis of Biological Assays
7. European Pharmacopoeia, General chapter 5.3: Statistical analysis of results of biological assays and tests
8. ICH Guideline, Q2(R2): Validation of Analytical Procedures
9. ICH Guideline, Q14: Analytical Procedure Development
10. ICH Guideline, Q6B: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
11. European Pharmacopoeia, General chapter 5.2.14: Substitution of in vivo method(s) by in vitro method(s) for the quality control of vaccines
12. 生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準
13. 生物学的製剤等の製造所の構造設備基準
14. U.S. Pharmacoeia, General chapter 1235: Vaccines for Human Use—General Considerations
15. U.S. Pharmacoeia, General chapter 1234: Vaccines for Human Use—Polysaccharide and Glycoconjugate Vaccines
16. U.S. Pharmacoeia, General chapter 1238: Vaccines for Human Use—Bacterial Vaccines
17. U.S. Pharmacoeia, General chapter 1239: Vaccines for Human Use—Viral Vaccines
18. European Pharmacopoeia, General monograph: Vaccines for human use
19. Guidelines on stability evaluation of vaccines (WHO TRS No. 962 Annex 3)
20. ICH Guideline, Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
21. Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies (FDA, 1997)
22. Guidance for Industry: Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications (FDA, 2007)
23. Guidelines on the quality, safety and efficacy of plasmid DNA vaccines (WHO TRS No. 1028 Annex 2)
24. Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations (WHO TRS No. 1039 Annex 3)
25. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines (EMA/CHMP/VMP/141697/2009)
26. 感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンの開発に関するガイドライン
27. ICH Guideline, Q5A(R2): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or

- Animal Origin
28. ICH Guideline, Q5B: Analysis of Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products
29. ICH Guideline, Q5D: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
30. Guidance for Industry: Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications (FDA, 2010)
31. 生物由来原料基準
32. U.S. Pharmacopeia, General chapter 1024: Bovine Serum
33. 9 CFR Section 113
34. European Pharmacopoeia, Monograph: Bovine serum
35. Use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev.1)
36. Use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/814397/2011)
37. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks (WHO TRS No. 978 Annex 3)
38. 動物用生物学的製剤基準、生ワクチン製造用材料
39. 日本薬局方参考情報、日本薬局方の通則等に規定する動物由来医薬品起源としての動物に求められる要件〈G3-15-141〉
40. European Pharmacopoeia, General chapter 5.2.2: Chicken flocks free from specified pathogens for the production and quality control of vaccines
41. 動物用生物学的製剤基準、シードロット規格
42. Guideline on adjuvants in vaccines for human use (EMA/CHMP/VEG/134716/2004)
43. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines (WHO TRS No. 987 Annex 2)
44. 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン
45. 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン
46. European Pharmacopoeia, General monograph: Immunoserum for human use, animal
47. Guideline on production and quality control of animal immunoglobulins and immunoserum for human use (EMA/CHMP/BWP/3354/1999 rev.1)
48. Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins (WHO TRS No. 1004 Annex 5)
49. 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
50. 血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン
51. European Pharmacopoeia, Monograph: Human plasma for fractionation

52. Guideline on plasma-derived medicinal products (EMA/CHMP/BWP/706271/2010)
53. U.S. Pharmacopeia, General chapter 1180: Human Plasma
54. U.S. Pharmacopeia, General chapter 1240: Virus Testing of Human Plasma for Further Manufacture
55. WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation (WHO TRS No. 941 Annex 4)
56. Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives (WHO TRS No. 840 Annex 2)
57. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products (WHO TRS No. 924 Annex 4)
58. Ph. Eur. Technical Guides  
<https://www.edqm.eu/en/ph-eur-technical-guides>
59. Guide for the elaboration and use of monographs on vaccines and immunosera for human use (EDQM, 2019)
60. Technical guide for elaboration and use of monographs on human plasma-derived products (EDQM, 2015)
61. 日本薬局方原案作成要領
62. 厚生労働科学研究費補助金（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4年度 総括・分担研究報告書
63. 厚生労働科学研究費補助金（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
64. 生物学的製剤基準の整備の作業方針について：  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000943225.pdf>
65. 日本薬局方関連業務：  
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0001.html>
66. 日本薬局方の歴史：  
<https://www.pmda.go.jp/files/000249603.pdf>
67. 第十八改正日本薬局方（令和3年6月7日厚生労働省告示第220号）  
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0192.html>
68. 第十八改正日本薬局方第一追補（令和4年12月12日発令厚生労働省告示第355号）  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001022457.pdf>
69. 日本薬局方の検討体制：  
<https://www.pmda.go.jp/files/000245417.pdf>
70. 厚生労働科学研究費補助金医薬品・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年度分担報告書・生物学的製剤基準と日本薬局方の関係性の整理に向けた検討
71. USP-NF “Analytical Procedures for mRNA Vaccine Quality (Draft Guidelines)-2nd Edition”:  
[https://go.usp.org/mRNAVaccineQuality?\\_](https://go.usp.org/mRNAVaccineQuality?_)

- gl=1\*1fzeqyl\*\_gcl\_au\*NzAxMDQ5NTEu  
MTcwNjE4MDkzOQ
72. 医療用医薬品情報検索 :  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>
  73. European Pharmacopoeia 11th Edition (1.0)
  74. 第十四改正日本薬局方（平成13年3月30日厚生労働省告示第111号）  
<https://jpd.b.nihs.go.jp/jp14/>
  75. 生物学的製剤基準の一部を改正する件（令和4年9月13日厚生労働省告示第282号） :  
<https://search.kanpoo.jp/r/20220913g197p15-5/>
  76. 第十九改正日本薬局方作成基本方針 :  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000847145.pdf>
  77. 第2回日中薬局方フォーラム日本薬局方の作成方針と医薬品各条の検討体制:  
<https://www.pmda.go.jp/files/000230912.pdf>
  78. 新たに日本薬局方への収載を希望する品目の要望について :  
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0006.html>
  79. 第十九改正日本薬局方作成基本方針について:  
<https://www.pmda.go.jp/files/000243384.pdf>
  80. 生物学的製剤基準の在り方:企業の立場から  
<http://www.nihs.go.jp> > hyouka > AM4\_ikeda
  81. 厚生労働科学研究費補助金医薬品・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4年度分担報告書・生物学的製剤基準と日本薬局方の関係性の整理に向けた検討

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

生物学的製剤基準の見直し事項の検討

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  
研究協力者 湯本 貴文 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課  
研究協力者 東 雄一郎 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

研究要旨：生物基は日本の生物学的製剤の品質管理の根幹となっている基準であるが、制定以来 50 年以上が経過し、多数の改正が繰り返されている。これまで、各項目の記載に統一性が乏しい点、日本独自の試験の存在など WHO Recommendations/Guidelines 等との齟齬が出てきている点、改正が計画的に行われぬ点など、複数の問題点が存在する。また、日局との重複や齟齬が存在することも指摘されている。

生物学的製剤基準（生物基）の全体的な記載の整合について、令和 4 年 5 月 30 日の薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第二部会において厚生労働省より示された作業方針に沿って検討を進めてきた。一方、生物学的製剤基準のあり方や見直しについては、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、業界団体とも協議を重ねてきたところ、協議の中で議論となった項目も含め、厚生労働省より検討依頼のあった事項について、本研究班で検討を行った。

## 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に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。

## B. 研究方法

本研究班においては、生物学的製剤基準の全体的な記載の整合についても、令和4年5月30日の薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第二部会において厚生労働省より示された作業方針に沿って検討を進めてきた。一方、生物学的製剤基準のあり方や見直しについては、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、業界団体とも協議を重ねてきたところ、協議の中で議論となった項目も含め、厚生労働省より検討依頼のあった事項について、本研究班で検討を行った。

(倫理面への配慮)

特になし。

## C. 研究結果

### 検討事項

1. 通則12 (溶剤の添付)  
(検討事項)

- ・通則12の規定において、適当な溶剤を添付することと規定されているが、例えば注射用水の場合などは一般にも販売されており、添付を必須とまで規定する必要性は低いのではないかと。

2. 通則18 (最終無菌ろ過の実施)  
(検討事項)

- ・通則18の規定において、最終バルク化した後の操作は攪拌操作のみが許容されている規定となっており、無菌ろ過滅菌ができない規定となっている。
- ・PIC/S Annex1の規定では、「最終無菌ろ過は、可能な限り充てんポイントに近い所で行わなければならない」と規定されており、一部のワクチンではこのように充填ポイントの近くで無菌ろ過する汚染管理戦略を取る可能性があるが、通則18の規定に反するのではないかと。

3. 通則26 (表示確認試験)  
(検討事項)

- ・通則26において、表示確認試験は、包装表示後に実施することを前提として規定されているが、国家検定の封印中の包装が可能になったものの、当該規定により包装表示後の試験実施が求められるケースや、日欧 MRA の適用による海外での確認試験の結果の活用ができないケースが生じている。

4. 通則37、38、40 (有効年月日)  
(検討事項)

- ・本来の有効期限は製造日から起算すべきものであり、多くの品目では承認上「製造日から〇〇」という形で手当てがなされているものの、いくつかの品目では元の記載が残ってしまっているものがある。
- ・検定を受けるべき品目に関して、原則検定合格日を起算として最終有効年月日を表示することになっているが、実際の有効期

間は安定性データなどにに基づき設定されていることから、製造年月日（たとえば製剤の充てん日）を起算とし、またほかの医薬品と併せて使用期限（年月）の表示にしてはどうか。

#### 5. 一般試験法「異常毒性否定試験」

（検討事項）

- ・医薬品各条の規定からは削除が進められているが、一般試験法としての記載を残す必要はあるか。
- ・現状、流通していない品目（医薬品各条）では異常毒性否定試験の規定が残っているものがある。

#### 6. 一般試験法「結核菌培養否定試験法」

（検討事項）

- ・一般試験法「結核菌培養否定試験法」の「1 培地」において「1%又は2%小川培地を用いる」と規定されている一方、「2 接種量」では1%小川培地のみの規定となっている。（1%小川培地が販売中止となり、2%小川培地を用いる必要がある）
- ・欧州薬局方における同様の試験である2.6.2 Mycobacteria では、海外で広く用いられている異なった培地（固形培地として、Lowenstein-Jensen 培地、Middlebrook7H10 培地の2種類に加えて液体培地1種類を各3検体の計9検体）を使用することが推奨されており、液体培地の場合の接種量及び全体の検体本数に生物基との相違がある。

#### 7. 一般試験法「ナトリウム定量試験」

（検討事項）

- ・ナトリウム含量試験のナトリウム標準原液は水で希釈することになっている。原子吸光光度計を用いてナトリウムを測定するためにはセシウムなどイオン化干渉を抑える成分が必要であるので、検体の希釈と同様にナトリウム標準原液の希釈につ

いても「水又は適当な希釈液で希釈する」と見直しをしてはどうか。

#### 8. 一般試験法「質量偏差試験」「たんぱく窒素定量法」

（検討事項）

- ・日局一般試験法にも同様の試験法が規定されている。試験原理は同一であることから日局を準用することにしてはどうか。
- ・日局の試験法を準用するのであれば、「検体中のたんぱく質をTCA沈殿法で単離・濃縮後、ケルダール法により窒素量を測定し、たんぱく質量を換算する（ケルダール法は日局「6.02 製剤均一性試験法」の「2. 質量偏差試験」及び「1.08 窒素定量法(セミマイクロケルダール法)を準用。）」とするのがより適切と思われる。

#### 9. ワクチンの中和

（検討事項）

- ・現行の生物基に記載の中和用試薬として規定されているのは、当該ウイルスの「免疫血清」のみとなっているが、「血清を精製して製した精製抗体や作成したモノクローナル抗体」の使用が想定され、特異性の観点からも問題はないと考えられることから、抗体を追記してはどうか。

#### 10. 承認書で規定する場合

（検討事項）

- ・生物学的製剤基準においても、通則や医薬品各条において「別に規定する」との規定が設けられているが、この趣旨を明確にすべきではないか。

#### 11. たん白質定量用標準アルブミン

（検討事項）

- ・一般試験法「B 標準品, 参照品, 試験毒素及び単位」の「3 その他」に規定されてい

るたん白質定量用標準アルブミンについて、現在、粉末しか対応できない規定となっており、製造に費用がかかっているが、この標準品は液状でも市販されているため、液剤の使用も読めるようにしてはどうか。

#### 1 2. ウイルス浮遊液

(検討事項)

- ・「ウイルス浮遊液」に対する外来性ウイルス否定試験において、外来性ウイルス否定試験であれば一定以上の濃度のウイルス液を用いて試験を行う必要性はあると考えられるものの、一律に原液濃度で試験を行うことまでは要しないものと考えられることから、最終的な製剤の濃度と同様の最終バルク濃度を超えない範囲であれば、希釈して試験を実施したとしても、外来性ウイルス否定試験の意義は失われないのではないかと。

#### 1 3. その他記載整備

(検討事項)

- ・個別製品でも手当てをしてきたとおり、各医薬品各条の「pH 試験」、「貯法」及び「有効期間」の規定については削除しても差し支えないのではないかと。

#### D. 考察

生物基は日本の生物学的製剤の品質管理の根幹となっている基準であるが、制定以来 50 年以上が経過し、多数の改正が繰り返されている。これまで、各項目の記載に統一性が乏しい点、日本独自の試験の存在など WHO Recommendations/Guidelines 等との齟齬が出てきている点、改正が計画的に行われない点など、複数の問題点が存在する。また、日局との重複や齟齬が存在することも指摘されている。本研究班での検討により、このような生物基が抱える問題点を明らかにすることができ、生物製剤の品質管理に関する技術の進歩に対応した、新たな体系の生物基の構築が目指せるものと考えられる。

#### E. 結論

生物学的製剤基準の見直しについては、ワクチン業界からの要望や、これまでの個別品目での業界や PMDA とのやり取りも踏まえ、見直しが必要と思われる事項についてまとめを行った。今後、業界や PMDA への意見照会も行い、対応方針にまとめた上で、改正手続きに進めていく予定である。

#### F. 研究発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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：齊藤 恭子 国立感染症研究所 細胞化学部 室長

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。両者の関係を整理し、国際薬局方（IP）、欧州薬局方（EP）、米国薬局方（USP）、WHO Recommendations/Guidelines などとの国際調和を図っていくことが求められている。生物基に記載されている生物学的製剤は 102 品目（ワクチンは 50 品目）あるが、日局に記載されるのは 21 品目（ワクチンは 11 品目）に留まる。そこで今年度は、生物基に記載されているワクチンの中から日局に記載すべきワクチンを洗い出す目的で、再審査が完了しているワクチンおよび EP に類似のワクチンが記載されているワクチンについて調査を行った。その結果、前者は 12 品目、後者は 19 品目あった。両方に共通する製剤は 6 品目あり、これらは特に早期の日局記載が望まれた。一方、生物基に新たに背景知識や参考情報を含めるといった将来像が模索されていることから、USP から公表されている mRNA 製剤の分析手順に関するガイドラインドラフトを参考として、生物基の参考情報のあり方も考察した。今後、専門家による詳細な検討によって生物基と日局内容の統一化を進め、両者それぞれの役割の明確化あるいは統合化に向けた検討に着手すべきと思われる。

#### A. 研究目的

生物学的製剤基準（生物基）は我が国の「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品質管理の要となる基準集である<sup>1</sup>。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開発等の状況に対応し、昭和 60 年、平成 5

年、同 16 年の 3 度の大幅改正が行われてきた<sup>2</sup>。また、中規模改正は複数回行われ、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。改正案の作成は厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会に設置された生物学的製剤基準改正検討小委員会が行っている。生物基は通則、医薬品各条、一般試験法から構成され、令和 6 年 3 月末現在

で医薬品各条には 96 品目、一般試験法として 34 方法が記載されている。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するが、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。しかしながら、多くのワクチン・血液製剤等の具体的な製造方法や規格・試験方法等は、製造販売承認書（承認書）に記載されるようになり、生物基には必要最小限の事項のみ記載されるようになっている<sup>2</sup>。

一方、日本薬局方（日局）は我が国の医薬品の規格基準書で、“医薬品の性状および品質の適正を図るため、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて定める公定文書”である<sup>3</sup>。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り、薬機法第 41 条に基づいて制定されている。初版日局は明治 19 年に公布されたが<sup>4</sup>、その後、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<sup>5</sup>。日局には、我が国で繁用されている医薬品が 2042 品目（第一追補令和 4 年 12 月 12 日発令厚生労働省告示第 355 号）<sup>6</sup> 記載されており、PMDA が必要な委員会を設置して、その原案検討・作成を実施している<sup>7</sup>。

生物基と日局の両方に記載されている医薬品は 20 品目あり、類似の試験法の記載も認められるが、かねてより生物基と日局で重複や齟齬が存在することが指摘されている<sup>8</sup>。これには、生物基の改正が計画的

に行われていないなど、様々な原因が考えられている。また、生物学的製剤の市場のグローバル化が進む中、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・日局の調和が強く求められている。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。

日局に記載されているワクチンは 11 品目のみであることから、今年度は、生物基に記載されているワクチンの中から早期に日局に記載すべきであると考えられるワクチンをピックアップした。また喫緊の課題として、生物基の作成要領の整備と生物基の英語版の必要性について改めて触れたほか、生物基の将来の在り方を探るため、USP で公開されている mRNA ワクチンの分析法に関するドラフトガイドライン<sup>9</sup>を精査した。最後に 3 年間の研究を総括し、生物基と日局の今後の在り方について考察した。

## B. 研究方法

PMDA のホームページの医療用医薬品情報検索<sup>10</sup>で、一般名及び販売名「ワクチン」で検索し、再審査期間が終了しているワクチンについてピックアップした。また、EP (Ed.11.0)<sup>11</sup>の”Vaccines for human use”に掲載されているワクチンの Monograph を調べ、生物基掲載のワクチ

ンに相当するワクチンをピックアップした。USP が公表する mRNA ワクチンのドラフトガイドライン “Analytical Procedures for mRNA Vaccine Quality 2<sup>nd</sup> Edition” を USP のサイト<sup>9</sup>より入手し、内容を精査した。

(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

### C.1. 日局へのワクチン収載

現在、生物基（令和 6 年 3 月 26 日厚生労働省告示番号第 111 号）<sup>1</sup>に収載されている生物学的製剤は 102 品目（ワクチンは 50 品目）ある。そのうち第十八改正日局（令和 3 年 6 月 7 日厚生労働省告示第 220 号）<sup>5</sup>に収載の生物学的製剤は 21 品目（表 1、ワクチンは 11 品目）となっており、両者の品目数には開きがある。電子版が確認可能である日局の中で最も古い版は第十四改正日局（平成 13 年 3 月 30 日厚生労働省告示第 111 号）<sup>12</sup>であるが、収載されている生物学的製剤の品目は第十八改正日局と同一である（ただし、第十八改正日局に掲載されている乾燥痘そうワクチンについては、令和 4 年厚生労働省告示 283 号により検定告示から削除されたのに伴い、生物基からは削除されている<sup>13</sup>。つまり第十四改正から第十八改正までの約 20 年の間、生物学的製剤は日局には新規収載されていないことがわかる。日局は日本において流通している医薬品の公定書であり、保健医療上重要な医薬品を優先して収載することによる収載品目

の充実を経て、公定規格にふさわしい医薬品の全面的収載を目指している<sup>14</sup>。先発品メーカーを中心として作成される局方収載原案であるが、後発品メーカー等による意見出しや改正要望、パブリックコメントを経て標準化がなされ、医薬品のあるべき姿に近づいていくことが期待されている<sup>15</sup>。

したがって、国内に流通し、医療現場での汎用性、必要性が高い生物学的製剤は、日局へ収載されることが望ましい。新型コロナウイルス感染症のパンデミックを経験し、国内においてはこれまで以上にワクチンに対する関心が高まっている中、ワクチン等生物学的製剤の日局への収載が滞っている事態は国内外の薬事関係者は元より、国民にも情報提供が十分なされていないことにほかならず、まずは日局への早期の収載を検討すべきと考える。

日局の改正については 5 年ごととされ、最近では 2 年ごとに追補が発刊されている。一方、生物基の改定については新規製剤の承認時および必要に応じて行われており、頻度は日局よりも非常に高く、柔軟に対応されている。このため、ワクチンは生物基に収載されていればよいと整理され、日局への収載が遅れていたものと想像される。では、どのようなワクチンを早期に収載すべきであるのか。PMDA のホームページ<sup>16</sup>によると、第十九改正日本薬局方作成基本方針においては、日局への新規収載の基準として以下の点を挙げている。

- ①有効性及び安全性に優れたもの
- ②医療上の必要性が高いもの
- ③国内外で広く使用されているもの

(USP や EP 等に収載され、国際的に広く使用されている医薬品を含む)。

④日本薬局方の一層の国際化を推進するもの。他の薬局方に先駆けて、日本薬局方に早期収載すべき医薬品。

さらに、「第十九改正日本薬局方作成基本方針について」<sup>17</sup>では、既承認品で保健医療上重要な医薬品と再審査期間が終了した医薬品については可能な限り速やかに収載すべきとされている。再審査が終了した医薬品については有効性安全性に優れ、国内での実績もある医薬品と捉えることが可能だからであろう。そこで、初回の審査からすでに一定年数が経ち、再審査がすでに終了しているワクチンを PMDA の検索サイト<sup>10</sup>を用いてピックアップしたところ(表2)、12品目が見出された。また、これらの12種のワクチンのうち、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン、乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン、経口弱毒生ヒト rota ウイルスワクチン、5価経口弱毒生 rota ウイルスワクチン、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(担体たん白質結合型)、組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)、組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)、不活化ポリオワクチン、肺炎球菌ワクチンの9品目は、法律に基づいて市区町村が主体となって実施する定期接種となっている。この結果はこれらのワクチンが国内で広く繁用されていることの証左であり、早期に日局への収載を検討すべきと考えられた。

次に生物基に収載されたワクチンのうち、類似ワクチンが EP に収載されているもの

をピックアップした結果、19品目のワクチンが見出された(表3)。第十九改正日局への新規収載の基準に、「国内外で広く使用されているもの」というものがあるが、EP に収載されているものはこれに相当すると考えられる。

表2と表3の両方に登場するワクチンは乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(担体たん白質結合型)、経口弱毒生ヒト rota ウイルスワクチン、5価経口弱毒生 rota ウイルスワクチン、不活化ポリオワクチン、4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体)、肺炎球菌ワクチンの6品目であった。したがって、これらは特に優先的に収載を検討すべきと考えられた。

## C.2. 優先度の高い生物基のアップデート

### ①：生物基の作成指針の整備

生物基にはワクチン、抗毒素、血液製剤が収載されることになっているが、その目的と意義が明確ではないことが製薬企業側から指摘されており、「現行の生物基は廃止し、内容を日局に統合すべき」と製薬業界から提言されていた<sup>18</sup>。統合については、日局、生物基の専門家と業界団体の間で慎重な議論が必要であり、一朝一夕に結論を出せる課題ではない。これまでと同様に生物基と日局を独立させて存続させるにしても統合するにしても、現状の書きぶりに統一性のない生物基については、作成要領の整備が必須であるとする。まずは、日局の作成要領をベースに生物基を整えることから始めてみるのが良いと考える。

令和4年度の報告書<sup>19</sup>に挙げたように、生物基は度重なる改正が行われて来ている

にも関わらず、用法・表現の不統一・誤用が複数見出された。その一方で日局は細則を定めて原案を作成しており、一貫性・精緻性に優れており、基本的には生物基を日局に寄せていく前提で生物基の作成要領を定めるのが良いと考える。日局のように、生物基の原案作成委員会を設置し、検討を開始すべき段階にあることをここで再度提案しておきたい。この委員会は、日局の原案検討委員会とも連携し、日局に掲載すべき生物学的製剤についても議論し提案できるとよいと考える。

### C.3. 優先度の高い生物基のアップデート ②：生物基の英語版の作成

表1に掲げた日局に掲載されているワクチンの医薬品各条における記載を調べると、すべてにおいて「本品は生物学的製剤基準のXXXXワクチンの条に適合する」と書かれている。つまり、すべて生物基を参照することが前提となる構造になっている。日局は英語版が発刊されているが、それぞれの英語版の各条の表記を調べると、“It conforms to the requirements of XXXX Vaccine in the Minimum Requirements for Biological Products.”となっており、英語版の生物基が存在することが必須である。ところが、英語版の生物基についてはかつて2006年の翻訳版が公開されていたものの、現在は非公開で、日本語を理解できない海外ユーザーにとっては簡単には内容を知ることができない状況となっており、利便性・透明性が著しく損なわれている。生物基の内容についてはC.2.で述べたように、作成要領を整えて記載整備を行うことが必

須だが、まずは現状の内容の英訳版を作成して整備し、早期に公開するのはどうだろうか。海外の薬事関係者には日本の生物学的製剤基準の内容にすぐアクセスできない状況にあり、日本における医薬品の品質管理の透明性確保の観点からも、また、有用な生物学的製剤の海外からの国内への導入に際しての障壁となりうるという観点からも、英語版生物基の整備は急を要している。

### C.4. 将来の生物基の在り方

過去に生物基は、生物学的製剤の製法及び試験方法等を規定する役割があったが、今日では多くの生物学的製剤について、具体的な製造方法や規格及び試験方法等が承認書に記載されているため、生物基の存在意義が薄れている状況にある<sup>2</sup>。新規ワクチン開発メーカーにとっては生物基を作成することが承認書を抜粋した技術内容が公開されることにすぎず、メリットはないとの意見がある<sup>18</sup>。そのため、以前より生物基は日局に統合すべきという議論があることは先に述べた通りである。しかしながら、日局と異なり、新規ワクチンが承認と同時に掲載されるという更新の速さという利点を生かして、生物基を存続させる意義はあると考えられ、厚生労働省からは、生物基の今後の方向性について、以下の1)～3)が打ち出されている<sup>2</sup>。

1) 製法、試験方法等を規定することについては承認書に任せ、生物基は生物製剤について検定に関わる事項、品目横断的に求める事項、感染症対策や予防接種政策上必要な事項、個別の承認書では規定できない事

項、国が主体的に要求すべき事項の観点から、重要事項を定めて記載内容を整備する。

2) 横断的にまとめることが合理的な各条はまとめ、EP、USP、WHO ガイダンスとの調和も検討する。

3) 動物試験を縮減し、*in vitro* 化を進める。  
多くの参考情報など補足・解析事項を別途作成して、公表を検討する。

上記の方向性で生物基が整備されることになった場合、3) の将来の生物基の補足事項にはどのような内容を含めるのがよいのであろうか。新型コロナウイルスのパンデミックを契機として、mRNA ワクチンが複数上市され、多くの製薬企業が当該モダリティに関心を寄せている状況を鑑み、mRNA ワクチンを例に考えてみたい。世間での mRNA ワクチンへの関心の高さとはいずれ、我が国の公定書では mRNA ワクチンに関する一般情報は得られない状況にある。現在 USP において mRNA ワクチンの品質分析手順に関するガイドラインのドラフト作成が実施されているので<sup>9</sup>、その内容を精査した。

mRNA ワクチン等、mRNA ベースの治療薬市場は今後飛躍的な拡大が見込まれているが、その技術は比較的新しいものであるため、mRNA の品質に関する規制ガイドラインや業界標準はまだ発展途上にある。そこで USP では、mRNA の品質特性について共通の理解を得るために、mRNA の品質に関する一連の分析法の開発を実施中である。2022 年 2 月に USP はドラフトガイドラインの初版を発表し、利害関係者からの意見を募集した。USP は提供された方法

を取り入れた第二版を 2023 年 4 月に発表し、さらなる意見募集を行っている。同時に USP は ラボラトリーにおける方法の適格性や妥当性の確認を開始している。

イントロダクションを読み進めると、以下の①～⑥に挙げるように、各社の製剤横断的な情報を掲載していることに気づく。

- ① mRNA とはどのような分子か、といった生物学的な基礎
  - ② 現在承認されている mRNA ワクチンの構造と各ユニットの機能
  - ③ 原薬の製造方法のアウトライン
  - ④ 脂質ナノ粒子を用いた mRNA の細胞内送達の仕組み
  - ⑤ mRNA ワクチンが免疫反応を惹起する仕組み
  - ⑥ 原薬および小分製品の品質特性の評価方法とリリース時の規格試験のまとめ
- 各記述は手短で長くても 300 ワードほどではあるが、基本から実際の製造まで幅広い情報を網羅している。情報の受け手の対象をかなり広く想定していることがうかがえる。このように本質となる成分の基本情報、薬効の仕組み、製造の実践的な内容までカバーする参考情報を医薬品各条とは別建てで整備すれば、生物基に生物学的製剤の多面的な理解のための解説書の役割が加わり、活用の方が広がるのではないかと考えられる。

一方、mRNA ワクチンガイドラインのイントロダクションの後には、原薬および小分製品の確認試験、含量試験、完全性試験、純度試験、力価試験、安全性試験等の個別の解説が続く。各論では比較的詳細なプロト

コールが掲載され、試験によっては複数の手法も掲載されており、アカデミアや製薬企業の開発者、実際の製造業者に有益な情報が並ぶ。このやり方を参考に、生物基の参考情報に試験方法を公表していけば、より幅広い mRNA 製品に当該方法が適用される可能性が高まり、最終的には日局の一般試験法に収載されるような標準化した方法の作成のきっかけになることが期待される。

#### D. 考察

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、密な連携から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、生物基のワクチンの中で日局に収載されていないものについて、再審査が完了しているものおよび EP に類似ワクチンが収載されているものをピックアップした。その結果、再審査が終了しているのに収載されていないワクチンが 12 製剤、EP に類似ワクチンが収載されているのものにも関わらず、日局に収載されていないワクチンが 19 製剤あった。特に両者に重複する 6 製剤（乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン [担体たん白質結合型]、経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン、5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン、不活化ポリオワクチン、4 価髄膜炎菌ワクチン [ジフテリアトキソイド結合体]、肺炎球菌ワクチン）は早期に日局に収載されるべきワクチンと考えられた。医学・薬学の成果を迅速に取り入れるという日局の本分を尽くすため、早期に検討すべきである。

現状の生物基では国内で使われるワクチン等についての参考情報を提供する仕組みとはなっていない。しかし、ワクチン等をより深く理解するために、背景知識等の参考情報を含めることは、生物基の利便性が高まることにつながると考えられる。まずは、海外局方の参考情報を手本に、たたき台となる原案を考えるのが良いと思われる。USP は自前でワクチン等の分析法を実際に評価できるラボラトリー機能を持っているのに対し、日局にはそのような仕組みはない。参考情報にワクチン等の分析方法を収めていく場合には、どのようにしてその適格性・妥当性を評価するかを考える必要がある。ワクチン等の新規承認時に国立感染症研究所で実施される承認前検査が企業側の規格試験方法の科学的妥当性を検討できる唯一の機会である。近年の国内の承認前検査では、実地試験が省略される傾向がみられるが、特に、新規設定試験については実施すべきであり、その試験時間の確保を考えるべきである。そのために、公的な試験実施機関の中の専門部署をより充実させ、製造企業とも事前に（承認申請前より）試験法の適格性について共同で検討するような仕組みがあってもよいと思われる。

本年度の検討の結果、生物基・日局に関しては以下の事項に早急に取り組むべきと思われる。

- 1) 生物基については記載整備のため、日局の原案作成要領に寄せた原案作成要領を整え、生物基と日局の齟齬を解消すること
- 2) 生物基の英語版を作成し、公表すること

3) 日局については、生物基に掲載されているワクチンの中から国内で長年広く使用されているもの、国際的に広く使用されているものという観点から掲載すべきワクチン等を絞り込み、早急に収載を検討すること。

以上の作業を行いつつ、厚生労働省とPMDAが主導して、生物基・日局各専門家の協力のもと、生物基と日局を統合するのか、あるいは生物基は残すのかを民間の意見も聞きながら議論していただきたい。もし生物基を残すのであれば、より国民等に利便性の高い参考情報等を掲載できるよう、建付けを変更していく必要があると考えている。

## E. 結論

本分担研究では令和3年度に、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、特に両者に収載されている20の医薬品について、記載の比較検討を行い、細かな齟齬や表現の不統一を多数報告した<sup>8</sup>。令和4年度は生物基の試験法の記載事項の中で日局の一般試験法と重複する点、相違点について、内容を精査し、比較検討したほか、日局の通則および原案作成要領に照らし合わせて、生物基の中での語句の使われ方も精査した<sup>19</sup>。令和5年度は日局に早期に掲載すべきワクチンの提案と将来の生物基像について、海外局方のガイドラインを参考に考察した。

以上の3年間の検討の中で浮かび上がるのは、生物基と日局の間の様々な面での齟齬・不統一である。生物基・日局は次のステ

ージとして海外局方との国際調和を図るという重要な課題があることから、まずは生物基を日局に寄せることを基本に専門家によって早急にすり合わせを行うべきと思われる。

なお、本報告書は執筆者の個人的見解に基づくものであり、所属機関である国立感染症研究所の公式見解を示すものではありません。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1) 生物学的製剤の承認審査

齊藤恭子、石井孝司、深澤征義

PHARM TECH JAPAN in press.

#### 2. 学会発表 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3月30日厚生労働省告示 第155号、最終改正：令和6年3月26日厚生労働省告示 第111号）

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001194078.pdf>

### 2. 生物学的製剤基準の整備の作業方針について：

<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000943225.pdf>

### 3. 日本薬局方関連業務：

<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0001.html>

### 4. 日本薬局方の歴史：

<https://www.pmda.go.jp/files/000249>

- 603.pdf
5. 第十八改正日本薬局方（令和3年6月7日 厚生労働省告示第220号）  
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0192.html>
  6. 第十八改正日本薬局方第一追補（令和4年12月12日発令厚生労働省告示第355号）  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001022457.pdf>
  7. 日本薬局方の検討体制：  
<https://www.pmda.go.jp/files/000245417.pdf>
  8. 厚生労働科学研究費補助金医薬品・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年度分担報告書・生物学的製剤基準と日本薬局方の関係性の整理に向けた検討
  9. USP-NF “Analytical Procedures for mRNA Vaccine Quality (Draft Guidelines)- 2nd Edition”:  
[https://go.usp.org/mRNAVaccineQuality?\\_gl=1\\*1fzeqyl\\*\\_gcl\\_au\\*NzAxMDQ5NTEuMTcwNjE4MDkzOQ](https://go.usp.org/mRNAVaccineQuality?_gl=1*1fzeqyl*_gcl_au*NzAxMDQ5NTEuMTcwNjE4MDkzOQ)
  10. 医療用医薬品情報検索：  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>
  11. European Pharmacopoeia 11th Edition (11.0)
  12. 第十四改正日本薬局方（平成13年3月30日厚生労働省告示第111号）  
<https://jpdb.nihs.go.jp/jp14/>
  13. 生物学的製剤基準の一部を改正する件（令和4年9月13日厚生労働省告示第282号）：  
<https://search.kanpoo.jp/r/20220913g197p15-5/>
  14. 第十九改正日本薬局方作成基本方針：  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000847145.pdf>
  15. 第2回日中薬局方フォーラム日本薬局方の作成方針と医薬品各条の検討体制：  
<https://www.pmda.go.jp/files/000230912.pdf>
  16. 新たに日本薬局方への収載を希望する品目の要望について：  
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0006.html>
  17. 第十九改正日本薬局方作成基本方針について：  
<https://www.pmda.go.jp/files/000243384.pdf>
  18. 生物学的製剤基準の在り方：企業の立場から  
[http://www.nihs.go.jp/hyouka/A/M4\\_ikeda](http://www.nihs.go.jp/hyouka/A/M4_ikeda)
  19. 厚生労働科学研究費補助金医薬品・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4年度分担報告書・生物学的製剤基準と日本薬局方の関係性の整理に向けた検討

表1 第十八改正日局・生物基に収載されている生物学的製剤

名称	英名
インフルエンザ HA ワクチン	Influenza HA Vaccine
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	Freeze-dried Live Attenuated Mumps Vaccine
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン	Freeze-dried Inactivated Tissue Culture Rabies Vaccine
乾燥ジフテリアウマ抗毒素	Freeze-dried Diphtheria Antitoxin, Equine
ジフテリアトキソイド	Diphtheria Toxoid
成人用沈降ジフテリアトキソイド	Adsorbed Diphtheria Toxoid for Adult Use
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	Adsorbed Diphtheria-Tetanus Combined Toxoid
乾燥痘そうワクチン*	Freeze-dried Smallpox Vaccine
乾燥細胞培養痘そうワクチン	Freeze-dried Smallpox Vaccine Prepared in Cell Culture
乾燥はぶウマ抗毒素	Freeze-dried Habu Antivenom, Equine
沈降破傷風トキソイド	Adsorbed Tetanus Toxoid
沈降 B 型肝炎ワクチン	Adsorbed Hepatitis B Vaccine
乾燥 BCG ワクチン	Freeze-dried BCG Vaccine (for Percutaneous Use)
沈降精製百日せきワクチン	Adsorbed Purified Pertussis Vaccine
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	Adsorbed Diphtheria-Purified Pertussis-Tetanus Combined Vaccine
乾燥弱毒生風しんワクチン	Freeze-dried Live Attenuated Rubella Vaccine
乾燥ボツリヌスウマ抗毒素	Freeze-dried Botulism Antitoxin, Equine
乾燥弱毒生麻しんワクチン	Freeze-dried Live Attenuated Measles Vaccine
乾燥まむしウマ抗毒素	Freeze-dried Mamushi Antivenom, Equine
人全血液	Whole Human Blood
人免疫グロブリン	Human Normal Immunoglobulin

\*生物基では該当するワクチンが削除されている。

表2 再審査が完了しているワクチン

一般名	販売名	再審査報告書提出日
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	ジェービック V	2018年9月27日
	エンセバック皮下注用	2020年3月11日
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」	2016年3月25日
	はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」	2020年3月18日
	ミールビック	2015年6月25日
乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	エイムゲン	2013年4月4日
	乾燥A型肝炎ワクチン「生研」	2013年4月4日
乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（担体たん白質結合型）	アクトヒブ	2016年9月30日
組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）	サーバリックス	2020年12月9日
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ	2020年12月9日
経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン	ロタリックス内用液	2021年6月9日
5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン	ロタテック内用液	2021年9月22日
不活化ポリオワクチン	イモバックスポリオ皮下注	2022年6月8日
4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）	メナクトラ筋注 <sup>#</sup>	2023年9月6日
沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）	沈降インフルエンザワクチンH5N1「ビケン」	2019年6月20日
	沈降インフルエンザワクチンH5N1「第一三共」	2019年6月20日
	沈降インフルエンザワクチンH5N1「KMB」	2023年12月20日
肺炎球菌ワクチン	ニューモバックス NP	2016年6月24日

<sup>#</sup>2023年7月後継品上市に伴い、供給停止。

表3 EPに類似のワクチンが記載されている日局未記載のワクチン

日局未記載ワクチン	類似の EP 記載ワクチン
インフルエンザワクチン	Influenza vaccine (whole virion, inactivated)
乾燥弱毒生水痘ワクチン	Varicella vaccine (live)
4価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)	Meningococcal group A, C, W135 and Y conjugate vaccine
4価髄膜炎菌ワクチン (破傷風トキソイド結合体)	
腸チフスパラチフス混合ワクチン	Typhoid vaccine
細胞培養痘そうワクチン	Smallpox vaccine (live)
肺炎球菌ワクチン	Pneumococcal polysaccharide vaccine
沈降13 価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed)
沈降15 価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	
沈降B 型肝炎ワクチン ( h u G K 14 細胞由来)	
組換え沈降B 型肝炎ワクチン (酵母由来)	Hepatitis B vaccine (rDNA)
組換え沈降B 型肝炎ワクチン (チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)	
組換え沈降 p r e S 2 抗原・ H B s 抗原含有 B 型肝炎ワクチン (酵母由来)	
経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン	
5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン	Rotavirus vaccine (live, oral)
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン	Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component) and poliomyelitis (inactivated) vaccine (adosorbed)
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルスb型 混合ワクチン	Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component) and haemophilus type b conjugate vaccine (adsorbed)
乾燥ヘモフィルスb型ワクチン (担体たん白質結合型)	Haemophilus type b conjugate vaccine
不活化ポリオワクチン	Poliomyelitis vaccine (inactivated)

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

生物学的製剤に関連するガイドライン等に関する研究

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
	佐々木裕子	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、今後の生物基のあり方の検討に資することを目的として、国内外の薬局方やガイドライン等に記載されている内容の調査を行った。その結果、日本においては、生物学的製剤の製造、品質管理に関する一般的、包括的な指針や生物学的試験法に関する指針が十分に示されていないことが明らかとなった。今後、生物基の内容を補足するものとしてそれらの指針を作成し、生物基に付随する参考情報という形で整理、公表することが望ましいと考えられた。また、生物基における各条間の統一性、海外薬局方との調和を図るとともに、生物基の作成、改正プロセスの透明性を高め、利用者による生物基に対する理解を深めるために、生物基作成のための指針／手引を作成することが望ましいと考えられた。

#### 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；「薬機法」などと略される。）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<sup>1)</sup>。

本分担研究は、欧米の薬局方、ガイドライン等に記載されている内容を調査し、生物基、日本薬局方、国内のガイドライン等で示されている生物学的製剤に係る指針等との比較を行い、今後の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（令和5年3月31日時点）、日本薬局方、その他国内で発出されているガイドライン等の内容、米国薬局方、欧州薬局方の内容や米国、欧州で発出されているガイドライン、世界保健機関（World Health Organization：WHO）が発行しているガイドライン等の記載内容を調査し、日本における生物学的製剤及び生物学的製剤基準に関連する指針等の必要性について検討を行った。

（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

### 1. 生物学的試験法のデザインや結果の解析について

生物学的試験法は動物や細胞を使用することなどから、結果のバラつきが避けられず、それを軽減するために標準物質を使用して相対力価を算出する試験が多い。また、反応の有無等を指標に力価を算出するような半定量的な試験法も存在する。さらに、外れ値が観測されるケースも多く、また、独立して実施した複数回の試験の結果を統合する必要がある場合も存在する。米国薬局方には、そのような生物学的試験法の特徴を踏まえ

て、主に相対力価を算出する試験法に重点を置き、生物学的試験法をデザイン、開発、バリデーションする際や、試験結果を解析する際に留意すべき事項等が生物学的試験法に関する general chapter に示されていた<sup>2,3,4,5,6)</sup>（なお、米国薬局方の general chapter のうち、1000番台の chapter は適否の判定において必須ではない参考情報となっている）。欧州薬局方においても、生物学的試験法の統計解析に関する general chapter が存在し、結果の信頼性を高めるための試験デザイン、試験結果の統計解析モデル、解析法などについて、具体的な実施例も交えながら詳細に説明されていた<sup>7)</sup>（なお、欧州薬局方の general chapter は、general monograph 又は monograph で引用された場合は引用の際に必須要件ではない旨が明示されている場合を除いて必須要件となるが、そうでない場合は参考情報となっている）。

日本においても、日本薬局方の参考情報や、日本も作成に関与している医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH）のガイドライン（ICH Q2）などに試験法のバリデーションに関する指針が示されており、また分析法の開発に関するガイドライン（ICH Q14）、生物製品の規格及び試験方法の設定に関するガイドライン（ICH Q6B）も存在していたが（注1）、実際に生物学的な試験をデザイン、実施するにあたり、生物学的試験で特に起こりやすい結果のバラツキや偏りを軽減させるための措置や、生物学的試験で得られた試験結果の解析法の詳細などについては、特に示されていなかった<sup>8,9,10)</sup>。

（注1：ICH Q2(R2)、ICH Q14 は、本報告書

作成時点で日本においてまだ適用されていない。また、ICH Q6B については、従来型のワクチン、全血、血球成分、DNA を成分とする医薬品は適用対象外となっている。）

また、近年、3Rs (Reduction, Replacement, Refinement) の原則に基づき、動物を使用する品質管理試験法 (*in vivo* 試験法) から動物を使用しない試験法 (*in vitro* 試験法) への切替えが進められている。欧州薬局方では、general chapter において、*in vivo* 試験法の代替試験法として *in vitro* 試験法を確立する際に考慮すべき事項等、代替試験法への切替えを促進するための指針が提供されていた<sup>11)</sup>。

## 2. ワクチンの製造、品質管理等に関する一般的事項について

生物基の各条では、製造方法の概要、品質管理試験法などについては規定しているが、ワクチンの特性等を踏まえ、どのような点に留意して製造プロセスを確立し、管理すべきかといった点までは示されておらず、そういった点を補完する包括的な国内ガイドラインも見当たらなかった。なお、我が国には「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準」、「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」が通知ベースで存在しているが、生物学的製剤等の GMP に関する規制的な側面が強かった<sup>12, 13)</sup>。

米国薬局方には個別のワクチンに対する各条は存在しないが、ワクチン全般並びに多糖体及び多糖体結合型ワクチン、細菌ワクチン、ウイルスワクチンに係る general chapter が存在し、その中でワクチンの製造管理、品質管理に関する留意事項等が示されていた<sup>14, 15, 16, 17)</sup>。欧州薬局方には、個別のワクチンに対する各条に加え、ヒト用ワクチンに関する

general monograph が存在し、ワクチンの製造や品質管理に関する一般的な事項が規定されているが、欧州薬局方の general monograph に示されている事項は要件とされていることから、ガイドライン的な内容は含まれていなかった<sup>18)</sup>。また、WHO は数多くのワクチン関連ガイドラインを作成しているが、その多くは個々のワクチンごとに作成され、製造、品質管理のみならず、非臨床評価、臨床評価に関する指針を含めた形式となっていた。ただし、ワクチンの安定性評価に関するガイドラインなど、横断的なガイドラインも存在していた<sup>19)</sup> (なお、日本では安定性評価については、ICH Q5C ガイドラインがワクチンにも適応可能とされていた<sup>20)</sup>。

また、諸外国においては、例えば、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) が発行している混合ワクチンの評価に関するガイドライン<sup>21)</sup>、FDA や WHO が発行している plasmid DNA ワクチンに関するガイドライン<sup>22, 23)</sup>、WHO が発行している mRNA ワクチンに関するガイドライン<sup>24)</sup>、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) が発行している組換えウイルスベクターワクチンに関するガイドライン<sup>25)</sup>など、製造、品質管理等に関してワクチンの種類に応じた留意事項等を示したガイドラインも存在していた。日本においても、最近になって組換えウイルスワクチンに関するガイドラインが作成され、その中で組換えウイルスワクチンの製造方法の開発や品質評価に関する指針も示されていた<sup>26)</sup>。

ワクチンの製造では、病原体そのものや防御免疫を付与するための抗原を発現する組換え体などをバンク化したもの(セルバンク、

ウイルスシード)を増殖させる場合が多く、これらを適切に管理することが極めて重要である。セルバンクについては、ICHのガイドライン(ICH Q5A、Q5B、Q5D)において、作製や管理等に関する指針が示されていた<sup>27, 28, 29</sup>)。ただし、ウイルス安全性評価に関する指針(Q5A(R2))については、組換えサブユニットワクチンや組換えウイルスベクター(ただし、ウイルスが工程中に不活化/除去されるものに限る)などには適用されるが、不活化ウイルスワクチン、弱毒生ワクチンなどは適用外となっていた(注2)。一方でウイルスシードについては、どういった特性解析や品質管理試験を実施すべきかを含め、作製や管理等について包括的に示した指針は国内では見当たらなかった。米国においては、米国薬局方やFDAが発行しているGuidance for Industryなどにおいて、ワクチンの製造に使用するウイルスシードの管理等に関する指針が示されていた<sup>30</sup>)。

(注2: ICH Q5A (R2)は、本報告書作成時点で日本においてまだ適用されていない。)

近年、血清を添加しない培地や、遺伝子組換えトリプシンを使用することによって、ウシ血清やブタ由来トリプシンなどを使用せずに製造されるワクチンも増えてきているが、まだ多くのワクチンの製造にこれらの動物由来原料が使用されている。日本においては、生物由来原料基準において、動物由来原料に関して記録に残しておく必要がある情報、当該原料等の製造工程において外来性ウイルス等を不活化又は除去する処理の必要性、当該原料を使用する製品の製造過程においてウイルス試験を実施する必要性、また、反芻動物由来原料については、伝達性海綿状脳症(TSE)のリスク低減措置として使用部

位、原産国に関する規定等が定められていた<sup>31</sup>)。しかしながら、これらの原料に対して具体的にどのように製造管理、品質管理を行うかについては、十分に示されていないと思われた。米国においては、米国薬局方や米国連邦規則集(Code of Federal Regulations: CFR)、FDAが発行しているGuidance for Industryなどでウシ血清等の動物由来原料の製造管理、品質管理に関する要件や指針を示していた<sup>30, 32, 33</sup>)。欧州については、欧州薬局方にウシ血清に関する各条が存在し<sup>34</sup>)、EMAのガイドラインにおいても、ウシ血清やブタトリプシンに関する指針が示されていた<sup>35, 36</sup>)。また、WHOもガイドラインにおいて生物由来原料の管理に関する指針を示していた<sup>37</sup>)。なお、日本においても動物用医薬品の分野では、ウシ血清に対して実施すべき試験(無菌性に関する試験、外来性ウイルス等に関する試験)が動物用生物学的製剤基準に規定されていた<sup>38</sup>)。

一部のワクチンは動物由来の初代培養細胞を使用して製造されているが、由来動物の適格性や初代培養細胞の管理などについては、ICH Q5Dや日本薬局方の参考情報に一定程度示されていた<sup>29, 39</sup>)。また、ワクチンの中には、製造や試験に特定病原体感染防止条件(specific pathogen-free: SPF)動物に由来する材料(発育鶏卵等)を使用している製剤も存在するが、日本薬局方の参考情報等では、由来となるSPF動物の具体的な衛生管理については触れられていなかった。欧州薬局方にはワクチンの製造及び品質管理に使用するニワトリ由来の材料の元となるSPF鶏群に関するgeneral chapterが存在し、SPF鶏群の確立や管理(特定の病原体に対する試験を含む)について記載されていた<sup>40</sup>)。米

国においても、米国薬局方の **general chapter** や **Guidance for Industry** でワクチンの製造に使用する発育鶏卵(鶏卵が由来する鶏群の管理も含め)に関する事項が記載されていた<sup>17,30)</sup>。なお、日本においても動物用医薬品の分野では、動物用のワクチン等に適用される動物用生物学的製剤基準において、生ワクチン等の製造に使用する発育鶏卵の由来鶏群等に関する規定(病原体に関する検査に関する規定を含む)が存在していた<sup>38,41)</sup>。

ワクチンの中には、アジュバントが含まれる製剤も多いが、米国薬局方の **general chapter** や欧州薬局方の **general monograph** ではアジュバントの品質管理等についても記載されていた<sup>14, 15, 16, 17, 18)</sup>。さらに欧州では、ワクチンに含まれるアジュバントに関するガイドラインが存在し、その中でアジュバントそのものやアジュバントと抗原を混合したものに対する品質管理に関する指針が示されていた<sup>42)</sup>(なお、当該ガイドラインには、非臨床、臨床に関する指針も含まれていたが、現在それらは無効となっている)。また、WHO は、ワクチンアジュバント及びアジュバント含有ワクチンの非臨床評価に関するガイドラインにおいて、非臨床試験や人での初回臨床試験に使用するロットに限定した記述になっているものの、アジュバント及びアジュバント含有ワクチンの品質管理等に関する指針を示していた<sup>43)</sup>。日本においては、アジュバントを含有するワクチンの非臨床試験、臨床試験において留意すべき事項等はガイドラインに示されているが<sup>44,45)</sup>、アジュバントに特化した品質管理に関する指針は見当たらなかった。また、米国薬局方の **general chapter** では安定剤、防腐剤といった添加物や、製造工程由来不純物(細胞由来

不純物、抗生物質、不活化剤等)の管理等についても記載されており<sup>14)</sup>、また、日本でも適用されている **ICH Q6B** ガイドライン(ただし、従来型のワクチンは適用対象外)においても、原薬や製剤に対する規格及び試験方法の設定に加え、原材料、不純物、添加剤等の管理に関する指針が示されていた<sup>10)</sup>。

### 3. 抗毒素製剤の製造、品質管理に関する一般的事項について

生物基においては、それぞれの抗毒素製剤の各条において、製造方法や品質管理試験について規定されているが、免疫に用いる動物は動物種のみ、また免疫原についても毒(素)又はトキシイドを使用する旨しか規定されていなかった<sup>1)</sup>。欧州においては、欧州薬局方に免疫動物の血清又は血漿から製造されるヒト用抗血清に関する **general monograph** が存在し<sup>46)</sup>、また、EMA のガイドラインも存在していた<sup>47)</sup>。これらにおいては、免疫に用いる動物(飼養要件を含む)、免疫原の品質管理、免疫動物の監視、採血、血清回収に関する要件や、免疫グロブリン/免疫血清の特性解析、製造における留意事項等についても示されていた。また、WHO は抗ヘビ毒免疫グロブリンに関するガイドライン(他の類似製剤にも適用可能としている)を作成しており、その中では免疫原となる毒を採取するヘビやその飼育施設等の管理、ヘビ毒の採取、採取したヘビ毒の品質管理、免疫動物の選択及び管理(免疫後の管理を含む)、動物への免疫、血漿の採取及び品質管理、抗ヘビ毒免疫グロブリンの製造及び品質管理、ウイルス安全性に関する対策等に関する指針が詳細に示されていた<sup>48)</sup>(また、動物に対する倫理面への配慮等についても示されてい

た)。

#### 4. 血漿分画製剤の製造、品質管理に関する一般的事項について

血漿分画製剤の生物基の各条及び通則において、製造に使用される原血漿に対して生物由来原料基準が適用される旨規定されていた<sup>1)</sup>。生物由来原料基準（血液製剤総則）においては、血漿分画製剤に用いる血液の提供者（ドナー）の適格性、採血法、原料等（血液、血漿）とその保存方法、血液に対して実施する血清学的検査、原血漿に対して実施する核酸増幅検査(NAT)、原血漿の保存方法、記録に保存すべき事項などが規定されていた<sup>3)</sup>。NATの実施については、「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、試験法の確立や実施において留意すべき事項等が示されていた<sup>4)</sup>。また、血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保対策については、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」に原則的な考え方（製造工程におけるウイルス除去／不活化及びウイルス検査の実施、ウイルスクリアランス能の評価など）が示されていた<sup>5)</sup>。

欧州薬局方においては、各血漿分画製剤に対する monograph に加えて、血漿分画製剤の製造に用いられるヒト血漿に関する monograph が存在し、ドナー要件（ただし、欧州評議会の recommendation や欧州連合の指令等を参照している）や献血に対する検査などに加え、採血法や回収する目的タンパク質に応じた血漿の保存条件、血漿に対して実施することが望ましい試験、プール血漿に対する試験なども示されていた<sup>5)</sup>。また、欧

州においては血漿分画製剤に関するガイドラインも作成されており、血漿分画製剤の製造や品質管理、外来性のウイルス等に対する安全性確保対策などについて、指針が示されていた<sup>52)</sup>。米国薬局方にも、ヒト血漿に関する general chapter が存在し、血漿の採取や処理方法（抗凝固処理や保存方法を含む）、ドナースクリーニング、献血に対する検査など、ヒト血漿に係る品質管理の原則や規制の概要が示されていた<sup>53)</sup>。さらに、米国薬局方には血漿分画製剤の製造に用いられるヒト血漿のウイルス検査に関する general chapter も存在し、どの病原体に対してどのような検査を行うかについて、より詳細に示されており、また、米国とEUにおける要件の違いについても示されていた<sup>54)</sup>。WHO も血漿分画製剤の製造に用いられるヒト血漿に関する詳細な指針を示したガイドラインを作成しており<sup>55)</sup>、他の血液、血液成分、血漿分画製剤に関する WHO ガイドライン<sup>56)</sup>や血漿分画製剤のウイルス安全性に関する WHO ガイドライン<sup>57)</sup>などと合わせ、血漿分画製剤の製造、品質管理に有用となる包括的な指針を提供していた。

#### 5. 医薬品各条等の作成、利用に関する手引等について

欧州医薬品医療品質部門（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare : EDQM）は、欧州薬局方の monograph や general chapter を作成、利用する際の手引を医薬品の種類ごとに作成しており<sup>58)</sup>、ワクチン・抗血清に関する手引やヒト血漿由来製品に関する手引も存在していた<sup>59, 60)</sup>。この手引には、monograph (general monograph, individual monograph)、と general

chapter との関係性、要件とされる事項／参考となる情報の区別、各条に規定されている試験法以外の方法の採用、monograph や general chapter を新たに作成又は改正する際の手順、monograph 内の構成（項目）や規定される事項などについて解説がされていた。なお、国内でも日本薬局方については、原案の作成方針や記載方法等に関する指針が日本薬局方原案作成要領に示されていた<sup>61)</sup>。

#### D. 考察

本研究において、欧米等の薬局方やガイドライン等に記載されている内容、国内の生物基、日本薬局方、その他のガイドライン等に記載されている内容を調査したところ、日本においては、欧米等において示されている生物学的製剤の製造、品質管理に関する指針のうち、特に生物学的試験法のデザインや結果の解析に関する指針、ワクチン、抗毒素製剤、血漿分画製剤の製造、品質管理に関する一般的、包括的な指針が十分に提供されていないと考えられた。昨年度の分担研究において、生物基の各条に設定されている試験項目が、各条間や欧州薬局方との間で異なっていることを報告したが<sup>62)</sup>、製剤種に応じた製造、品質管理に関する一般的かつ包括的な指針があれば、各条間の試験項目の統一性や、海外薬局方との調和が図られる可能性がある。また、生物学的試験法においては、測定対象（標準物質を含む）や試験に使用する材料等の不安定性、試験手順の複雑さなどにより、物理化学的試験法に比べてバラツキが大きくなる傾向があり、外れ値／異常値、欠測値なども発生しやすいため、恣意的な判断を防ぎ、信頼性の高い試験結果を得るためには、綿密な試験デザイン、試験結果解析法の確立

が必要である。さらに、3Rs の観点から、動物を使用しない代替試験法の確立も求められているが、代替試験法の導入は欧米等が先行している状況にある。このような点を踏まえると、日本においても、生物学的試験法の確立、評価、結果解析等に関する指針が作成されることが望ましいと考えられる。

米国薬局方や欧州薬局方には、日本薬局方と同様に、医薬品の品質を確保するための必須要件ではないものの、製造及び品質管理を行うにあたって推奨される事項や留意すべき事項等を示した指針が general chapter（日本薬局方では参考情報）に収載されていた。米国薬局方や欧州薬局方は、ワクチン等の生物学的製剤にも適用されるため、生物学的製剤に対しても適用される内容や生物学的製剤に特化した内容の指針等も含まれているが、日本薬局方では、一部の生物学的製剤の各条も存在するものの、生物学的製剤の要件は生物学的製剤基準を参照する形となっており、生物学的製剤（生物基収載医薬品）に対してのみ適用される参考情報は含まれていない。一方で、生物基は minimum requirement としての性格から、製造及び品質管理に関する要件のみが示されており、要件設定の背景や、要件でないものの推奨される事項／留意すべき事項、個々の製造ロットに対しては試験を実施する必要はないが特性解析として確認しておくべき事項など、品質確保のために重要となる指針等は含まれていない。生物学的製剤の製造及び品質管理に関する必須要件そのものを把握するためには効率的と言えるかもしれないが、他の通知等によって発出される医薬品の製造、品質管理に関する要件、指針などの中から、生物学的製剤に対して適用される部分を漏れな

く把握し、またそのアップデートも把握し続けるという作業には、相当の労力、知識、経験等が要求される。とりわけ、生物学的製剤が使用される側の一般的な国民がそれを把握するにはハードルがかなり高いと考えられるため、どのような管理がなされた医薬品が供給されているのか一般向けに公表することでワクチン忌避などへの対応の一助になることが期待できる。したがって、生物学的製剤の製造及び品質管理に関する一般的、包括的な指針が作成され、それが生物基の参考情報として公開されることが望ましいと考えられる。他の医薬品等にも適用される指針等については生物基に盛り込む必要はないが、生物学的製剤に対しても適用されるような指針等については、必要に応じて参照するようにし、全体像を漏れなく把握できるようにすることが望ましい。また、近年は新規モダリティを用いた製剤が次々と開発され、アジュバント開発スピードも速いことから、指針側の対応（アップデート）が追いつかないという可能性も考えられる。生物基の参考情報に収載する指針では頻繁に更新が必要となるような事項までは盛り込まずに基本的な管理戦略、考え方等を示し、基幹となる指針が頻繁に更新されたり、指針の内容が実態と合わなくなったりする事態を避けるような方策（小規模なアップデート、補足等はQ&Aで対応するなど）が必要かもしれない。

欧州においては、欧州薬局方の **monograph** や **general chapter** を作成、利用する際の手引が作成されていた。こういった手引の存在は、薬局方の作成に係る透明性を高めるとともに、各条間の統一性確保や利用者の薬局方への理解の一助となると考えられる。日本薬局方においても、原案の作成方針や記載方法等

に関する指針が日本薬局方原案作成要領に示されているが、生物基にはそういった指針／手引は存在しない。生物基の各条は他の既存の各条の記載を参考にしながら作成されるのが慣例となっているが、各条間で十分に統一が図られておらず<sup>63)</sup>、その作成、改正プロセスに関する透明性も高いとは言えない。したがって、生物基においても生物基作成に関する指針／手引を作成することが望ましいと考えられた。

## E. 結論

生物基には **minimum requirement** として、市場に出荷される生物学的製剤が最低限満たすべき事項が示されているが、日本薬局方、米国薬局方及び欧州薬局方には、必須要件以外にも、医薬品の製造及び品質管理を行う上で推奨される事項、参考となる事項が含まれている。欧米等で発行されている薬局方、ガイドラインに関する調査結果から、日本においては、生物学的製剤の製造、品質管理に関する一般的、包括的な指針や生物学的試験法に関する指針が十分に示されていないことが明らかとなった。日本においても、今後、生物基の内容を補足するものとしてそのような指針を作成して、生物基に付随する参考情報という形で整理、公表することにより、生物基を従来の単なる要件、規格を集めたもの（規格基準集）という位置づけから、生物学的製剤の開発、製造管理、品質管理をより効果的、効率的に行うための標準文書という位置づけに引き上げることが望ましいと考えられた。

また、生物基における各条間の統一性、海外薬局方との調和を図るとともに、生物基の作成、改正プロセスの透明性を高め、

利用者による生物基に対する理解を深めるために、生物基作成のための指針／手引を作成することが望ましいと考えられた。

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

##### (参考文献)

- 1) 生物学的製剤基準
- 2) U.S. Pharmacoeia, General chapter 111: Design and Analysis of Biological Assays
- 3) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1030: Biological Assay Chapters—Overview and Glossary
- 4) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1032: Design and Development of Biological Assays
- 5) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1033: Biological Assay Validation
- 6) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1034: Analysis of Biological Assays
- 7) European Pharmacopoeia, General chapter 5.3: Statistical analysis of results of biological assays and tests
- 8) ICH Guideline, Q2(R2): Validation of Analytical Procedures
- 9) ICH Guideline, Q14: Analytical Procedure Development
- 10) ICH Guideline, Q6B: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
- 11) European Pharmacopoeia, General chapter 5.2.14: Substitution of in vivo method(s) by in vitro method(s) for the quality control of vaccines
- 12) 生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準
- 13) 生物学的製剤等の製造所の構造設備基準
- 14) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1235: Vaccines for Human Use—General Considerations
- 15) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1234: Vaccines for Human Use—Polysaccharide and Glycoconjugate Vaccines
- 16) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1238: Vaccines for Human Use—Bacterial Vaccines
- 17) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1239: Vaccines for Human Use—Viral Vaccines
- 18) European Pharmacopoeia, General monograph: Vaccines for human use
- 19) Guidelines on stability evaluation of vaccines (WHO TRS No No. 962 Annex 3)
- 20) ICH Guideline, Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
- 21) Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies (FDA, 1997)
- 22) Guidance for Industry: Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications (FDA, 2007)
- 23) Guidelines on the quality, safety and efficacy of plasmid DNA vaccines (WHO

- TRS No. 1028 Annex 2)
- 24) Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations (WHO TRS No. 1039 Annex 3)
- 25) Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines (EMA/CHMP/VMP/141697/2009)
- 26) 感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンの開発に関するガイドライン
- 27) ICH Guideline, Q5A(R2): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
- 28) ICH Guideline, Q5B: Analysis of Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products
- 29) ICH Guideline, Q5D: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
- 30) Guidance for Industry: Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications (FDA, 2010)
- 31) 生物由来原料基準
- 32) U.S. Pharmacopoeia, General chapter 1024: Bovine Serum
- 33) 9 CFR Section 113
- 34) European Pharmacopoeia, Monograph: Bovine serum
- 35) Use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev.1)
- 36) Use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/814397/2011)
- 37) Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks (WHO TRS No. 978 Annex 3)
- 38) 動物用生物学的製剤基準、生ワクチン製造用材料
- 39) 日本薬局方参考情報、日本薬局方の通則等に規定する動物由来医薬品起源としての動物に求められる要件〈G3-15-141〉
- 40) European Pharmacopoeia, General chapter 5.2.2: Chicken flocks free from specified pathogens for the production and quality control of vaccines
- 41) 動物用生物学的製剤基準、シードロット規格
- 42) Guideline on adjuvants in vaccines for human use (EMA/CHMP/VEG/134716/2004)
- 43) Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines (WHO TRS No. 987 Annex 2)
- 44) 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン
- 45) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン
- 46) European Pharmacopoeia, General monograph: Immunoserum for human use, animal

- 47) Guideline on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use (EMA/CHMP/BWP/3354/1999 rev.1)
- 48) Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins (WHO TRS No. 1004 Annex 5)
- 49) 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
- 50) 血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン
- 51) European Pharmacopoeia, Monograph: Human plasma for fractionation
- 52) Guideline on plasma-derived medicinal products (EMA/CHMP/BWP/706271/2010)
- 53) U.S. Pharmacopoeia, General chapter 1180: Human Plasma
- 54) U.S. Pharmacopoeia, General chapter 1240: Virus Testing of Human Plasma for Further Manufacture
- 55) WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation (WHO TRS No. 941 Annex 4)
- 56) Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives (WHO TRS No. 840 Annex 2)
- 57) Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products (WHO TRS No. 924 Annex 4)
- 58) Ph. Eur. Technical Guides <https://www.edqm.eu/en/ph-eur-technical-guides>
- 59) Guide for the elaboration and use of monographs on vaccines and immunosera for human use (EDQM, 2019)
- 60) Technical guide for elaboration and use of monographs on human plasma-derived products (EDQM, 2015)
- 61) 日本薬局方原案作成要領
- 62) 厚生労働科学研究費補助金（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4年度 総括・分担研究報告書
- 63) 厚生労働科学研究費補助金（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

### 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
齊藤恭子、石井孝司、 深澤征義	生物学的製剤の承認 審査	PHARM TECH JAPAN		<i>In press</i>	

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について  
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和6年5月31日

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5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 部長

(氏名・フリガナ) 石井 孝司

## 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  未受講 

## 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  無  (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  無  (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  無  (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  無  (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。