

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。

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