

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か所だけ“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)