

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。

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</u> 適当な方法
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収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」内のリストに載っ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」に収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」の条に収載すべきなのか、一般試験法に使用するものについてのみ収載すべきなのか、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のかをまず明確化し、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

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る、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、従来の方法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る。

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の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、日本薬局方に収載されており、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り、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