

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