



主催：日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会
第21回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム
転換期を迎える生物学的製剤のレギュラトリーサイエンス
～製剤の開発現場からの提言、国の規制機関の役割、将来展望～
2024年12月10日（火）日本薬学会長井記念ホール

生物学的製剤・バイオ医薬品の品質確保における公定書の役割
～生物学的製剤基準と日本薬局方の連携
及び薬局方国際調和の現状～

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部
石井明子

（日本薬局方原案検討委員会 生物薬品委員会座長）

発表内容は演者の個人的見解であり、所属組織等を代表するものではありません。
本発表に関連し、開示すべき利益相反はありません。

令和4年 夏

薬事・食品衛生審議会 日本薬局方部会 にて

1 開催日時

令和4年7月26日（火）16:00～18:00

2 審議方法

Web会議

3 議題

〔審議事項〕

1. 第十八改正日本薬局方第一追補（案）について

〔報告事項〕

1. 日本薬局方の参考情報の改正（案）について
2. 日本薬局方新規収載候補品目（案）について



○深澤委員 もしお時間があるなら、コメントというかお願いがあり発言させていただきます。

私ども感染研では、ワクチンや血液製剤の国家検定に携わっていますことから、局方と並ぶ製剤の基準であります生物学的製剤基準の策定等にも専門家の立場で関わっているところです。現在、**生物学的製剤基準（生物基）の在り方**というのを、**日本薬局方と調和**させることも含めて**見直しを行う検討**というのも厚労科研などの中で行っているところでして、関係しております当研究所の品質管理部門や検定担当部門からの意見や要望があり、2点ほど発言させていただければと思います。

1点目は、少し細かい所なのですが、現在、**日本薬局方の参考情報**になっております**マイコプラズマ否定試験〈G3-14-170〉**がありますが、これをできましたら**一般試験法へ格上げ**できないか御検討をお願いしたいということがあります。なぜかといいますと、**生物学的製剤基準のマイコプラズマ否定試験は少し局方と方法が異なっており、一般試験法に格上げしていただくことで生物学的製剤基準を局方に寄せていくことができて、最終的に生物学的製剤基準を含めて国際的な3局方の調和を図る**ことができるのではないかとと思われるということです。この点についての見通しはいかがかということをお伺いしたいと思います。

もう1点は、またこれも**ワクチンや血液製剤**に関することです。生物学的製剤基準には約100ほどのものが収載されているのですが、**局方は一部のみのワクチンしか収載されていない**わけですが、収載するのに何か基準とかルールがあるのかということを是非聞いてほしいと。私も伺いたいのですが、その点についてお知らせいただけると幸いです。以上です。



○事務局 事務局から、頂いた2点の御質問についてお答えいたします。まず、1点目のマイコプラズマ否定試験の一般試験法への格上げに関しての御質問、御提案ですが、この点に関しては、**現在、生物学的製剤基準と連携を取りつつ、マイコプラズマ否定試験を一般試験法に載せるという方向で検討を進めている**という状況です。この件に関しては、引き続き検討していきたいというところです。

2点目の御質問ですが、局方に一部のワクチンのみが収載されているという点について、収載ルールに関して何かあるのかという御質問ですが、現行の第十八改正日本薬局方には、11品目のワクチンが収載されております。ただし、この11品目については、第十一改正日本薬局方までの間に収載されたものでして、かなり古い時期に収載されたもので、当時の経緯等については不明という状況です。**明確なルールについてはありませんが、現在は、ワクチンを日本薬局方へ収載する場合においては、いずれにしても生物学的製剤基準との調整が必要**であると認識しておりますので、そういったことがありましたら生物学的製剤基準と調整をした上で検討していきたいと思っております。以上です。

○太田部会長 深澤委員、よろしいでしょうか。

○深澤委員 どうもありがとうございます。是非、生物学的製剤基準策定の関係者とも議論を深めていただいて、前に進めていただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。ありがとうございました。

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_29496.html

マイコプラズマ否定試験一般試験法 検討開始の経緯

生物学的製剤基準

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等に関する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

マイコプラズマ否定試験の国際調和に関する研究

研究分担者: 石井孝司 感染研 品質保証・管理部長
研究協力者: 見理 剛 感染研 細菌第二部長

**生物基一般試験法、JP参考情報、EP、USP
の相違点等**

培地組成参照

令和4年7月26日
日本薬局方部会 深澤委員ご発言

感染研
石井孝司先生、深澤征義先生
日局WGに参加依頼

偶然
必然

令和4年10月27日
第3回マイコプラズマ否定試験検討WG

日本薬局方

生物薬品委員会にて、
一般試験法および参考情報に関して、
産業界からの作成・改正要望を募集

**マイコプラズマ否定試験参考情報の
一般試験法化について要望**

日局参考情報〈G3-14-170〉

バイオテクノロジー応用医薬品／生物
起源由来医薬品の製造に用いる細胞基
材に対する**マイコプラズマ否定試験**

生物薬品委員会＋生物試験法委員会にて、
WGを作成し、検討開始

令和4年4月14日
第1回マイコプラズマ否定試験検討WG

感染研、衛研、アカデミア、業界

本日の話題

1. **医薬品に関する公定書**
生物学的製剤基準と日本薬局方
2. **生物学的製剤基準と日本薬局方の連携**
マイコプラズマ否定試験
3. **薬局方の国際調和と今後の展望**

薬機法における生物学的製剤基準と日本薬局方

第一章 総則

(定義)

第二条 この法律で「医薬品」とは、次に掲げる物をいう。

一 **日本薬局方**に収められている物

日本薬局方



第八章 医薬品等の基準及び検定

(日本薬局方等)

第四十一条 厚生労働大臣は、**医薬品の性状及び品質**の適正を図るため、薬事審議会の意見を聴いて、**日本薬局方**を定め、これを公示する。

(医薬品等の基準)

薬機法 第2条 「生物由来製品」の指定

第四十二条 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。

いずれも厚生労働省告示

(販売、製造等の禁止)

第五十六条

次の各号のいずれかに該当する医薬品は、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない。

一 **日本薬局方**に収められている医薬品であつて、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に**適合しないもの**

五 第四十二条第一項の規定によりその**基準**が定められた医薬品であつて、その基準に**適合しないもの**

生物学的製剤基準における日本薬局方の活用

1 沿革略記

2 平成16年3月の全面改正の経過及び内容

1 通則について

(1) 主な計量の単位について、原則として日局規定の記号を用いることとしたこと。(新基準7項)

(6) 各条医薬品(輸血用血液製剤を除く)及びこれに添付する溶剤は、通常、日局の不溶性異物検査法に適合しなければならない旨を規定したこと。(24項)

2 医薬品各条について

(3) 日局及びWHO基準との整合性を図ったこと。

3 一般試験法について

(3) エンドトキシン試験について、日局を準用することとしたこと。また、判定において再試験の規定を削除し、発熱試験法の適用が必要な品目(加熱人血漿(しょう)たん白、人血清アルブミン)についてはその旨を医薬品各条に記載することとしたこと。

(6) 無菌試験法について、日局を準用することとしたこと。

生物学的製剤基準における日本薬局方の活用

通則

- 3 「[日本薬局方](#)」とは、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（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）に規定する日本薬局方をいい、「日本産業規格」とは、産業標準化法（昭和24年法律第185号）に規定する日本産業規格をいう。
- 7 主な計量の単位については、原則として[日本薬局方](#)規定の記号を用いる。ただし、重力加速度にはgを用いる。
- 13 各条医薬品の製造に用いる医薬品は、別に規定する場合を除き、[日本薬局方](#)に収載されているものにあつては、その規格に適合するものを用い、[日本薬局方](#)に収載されず、かつ、日本産業規格に定めのあるものについては、その目的に応じた規格のものを用いる。
- 15 容器とは、医薬品を入れるもので、栓、蓋等容器の構成の一部として用いるものも含む。
各条医薬品及び添付する溶剤の容器は、別に規定する場合を除き、[日本薬局方](#)の注射剤用ガラス容器試験法又はプラスチック製医薬品容器試験法の規格に適合する密封容器、[日本薬局方](#)の輸液用ゴム栓試験法に適合するゴム栓を用い、遮光する。
密封容器とは、[日本薬局方](#)・通則に規定の密封容器をいう。
遮光とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、内容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える光の透過を防ぎ、内容医薬品を光の影響から保護することができることをいう。
- 16 各条医薬品及び添付する溶剤の実容量は、表示量よりやや過量で、表示量を投与するに足りる量とする。ロットを構成する各条医薬品の注射剤の薬液は、別に規定する場合を除き、[日本薬局方](#)、一般試験法、注射剤の採取容量試験に適合しなければならない。また、ロットを構成する乾燥した製剤の実重量は、別に規定する場合を除き一般試験法の質量偏差試験法に適合しなければならない。
- 24 各条医薬品及び添付する溶剤は、通常、[日本薬局方](#)、一般試験法、注射剤の不溶性異物検査法に適合しなければならない。ただし、輸血用血液製剤は除く。

生物学的製剤基準 一般試験法における日本薬局方の活用

エンドトキシン試験法

1 試験法

日本薬局方一般試験法エンドトキシン試験法を準用する。

エンドトキシン標準品は、日本薬局方標準エンドトキシン又はそれと同等の参照エンドトキシンを用いる。

ただし、試験にはエンドトキシン特異試薬を用い、検体及びエンドトキシン標準品の希釈は、高精度測定に適した条件を採用しなければならない。また、反応干渉因子試験は、生物学的製剤の個々の特性を考慮して評価することとし、その結果、必要により検体に前処理を加えることができる。

無菌試験

無菌試験法は、培養法によって増殖しうる微生物（細菌又は真菌）の有無を試験する方法であり、別に規定する場合を除き、日本薬局方一般試験法に規定する無菌試験法により試験を行う。ただし、最終バルク以前の製造段階で行う試験に供する検体については、別に規定する場合を除き、表1の検体の採取量と各培地当たりの接種量に従う。

生物学的製剤基準各条における日局一般試験法の活用

一般試験法10種類（エンドトキシン試験法、無菌試験法以外） 16各条

日局一般試験法	生物学的製剤基準 日局引用箇所（各条）
微生物限度試験法	4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）
	4 価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
	組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン
	沈降 1 5 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 1 3 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 2 0 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）
	経鼻弱毒生インフルエンザワクチン
	組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン 2箇所
たん白質定量法の方法 7（窒素測定法）	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（イワサギノカバ細胞由来）
	人血清アルブミン
	pH 4 処理酸性人免疫グロブリン
たん白質定量法（ビシンコニン酸法）	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）
	組換え沈降 9 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）
窒素定量法（セミマイクロケルダール法）	4 価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
	乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（担体たん白質結合型）
浸透圧測定法	乾燥 B C G 膀胱(ぼうこう)内用（コンノート株）
	乾燥 B C G 膀胱(ぼうこう)内用（日本株）
注射剤用ガラス容器試験法	乾燥 B C G 膀胱(ぼうこう)内用（コンノート株） 2箇所
液体クロマトグラフィー	肺炎球菌ワクチン
質量偏差試験法	乾燥 B C G 膀胱(ぼうこう)内用（コンノート株）
水分測定法の電量滴定法	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体
近赤外吸収スペクトル測定法	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

参考情報

バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験

A法（培養法）

- ・ 培地：生物学的製剤基準に記載されているものを参考にする
- ・ 発育阻止因子の測定：生物学的製剤基準の試験を参考にできる

日本薬局方における生物学的製剤基準各条の引用

日本薬局方各条

ワクチン	11各条
抗毒素	4各条
トキシソイド	4各条
人免疫グロブリン	1各条
人全血液	1各条

✓本質

✓生物学的製剤基準の
各条に適合する

✓性状

インフルエンザHAワクチン

Influenza HA Vaccine

本品はインフルエンザウイルスのヘムアグルチニンを含む
液状の注射剤である。

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。

性状 本品は透明又は僅かに白濁した液である。

インフルエンザHAワクチン

乾燥痘そうワクチン

乾燥細胞培養痘そうワクチン

乾燥BCGワクチン

乾燥弱毒生風しんワクチン

乾燥弱毒生麻しんワクチン

乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン

沈降B型肝炎ワクチン

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

沈降精製百日せきワクチン

ジフテリアトキシソイド

沈降破傷風トキシソイド

沈降ジフテリア破傷風混合トキシソイド

成人用沈降ジフテリアトキシソイド

乾燥ジフテリアウマ抗毒素

乾燥はぶウマ抗毒素

乾燥ボツリヌスウマ抗毒素

乾燥まむしウマ抗毒素

人免疫グロブリン

人全血液

日本薬局方に生物学的製剤基準収載品目の各条が引用されている背景

元国衛研副所長、元日局総合委員会座長 早川堯夫先生への照会結果

「局方の我が国における位置づけから、全てを網羅してるのが望ましいということになり、しかし、重複記載を避ける」、との趣旨から、生基準の各条全てを収載し、内容は現行版のように統一するとなったと記憶しています。

-
- ↓おそらく、その後のある時期に生物学的製剤基準各条の収載が中止された。
 - ↓現在は、生物学的製剤基準から削除された各条について、日局各条からも削除する作業のみが行われている。

生物学的製剤基準と日本薬局方

	生物学的製剤基準	日本薬局方
英名	Minimum Requirements for Biological Products	Japanese Pharmacopoeia
収載品目	ワクチン、血漿分画製剤、血液製剤等	化学薬品等（生物薬品を含む）、生薬等
構成	通則、各条、一般試験法	通則、総則、一般試験法、各条、参考情報
各条収載・改正時期	製品の承認・一変と同時	主に優先的販売期間終了後
改正	随時	定期的な改正（部分改正は稀）
薬事審議会 部会	医薬品第二部会	日本薬局方部会
厚労省担当課	医薬品審査管理課	医薬品審査管理課
PMDA担当部	ワクチン等審査部	審査マネジメント部
原案検討	感染研 （承認書記載事項→抽出→意見公募）	PMDA日局原案検討委員会 （原案作成会社→委員会→意見公募）
収載品目の一般名	ないものが多い	JAN
各条名	基準名（JANがあるものでも別の名称）	JANと一致
各条の範囲	1各条に多品目が含まれる （幅広い各条名、試験法併記）	バイオ医薬品に関しては、一部を除き、 1各条が1品目に対応 （バイオシミラーは一般名が異なり対象外）
各条の試験項目	生物学的製剤に特有の項目のみ （pH等は試験項目から削除）	承認書と一致 （別に規定する、等の例外を除く）
各条の試験方法	概要を記載	承認事項となる試験方法 （別に規定する、等の例外を除く）
各条の判定基準	承認規格に適合するor具体的に記載	承認事項となる判定基準（規格）

本日の話題

1. 医薬品に関する公定書
生物学的製剤基準と日本薬局方
2. **生物学的製剤基準と日本薬局方の連携**
マイコプラズマ否定試験
3. 薬局方の国際調和と今後の展望

マイコプラズマ

- ・ マイコプラズマ門モリキューテス綱に属する微生物
- ・ 自己増殖能を持つ最小の細菌
- ・ 0.22 μm フィルターを通過
- ・ 細胞壁を持たず、ペニシリン等の抗生物質に耐性
- ・ 細胞が汚染されていても培地が濁らないため気付きにくい

汚染源

- ・ 培地、血清、ヒト（唾液、皮膚）等の環境

汚染した場合の影響

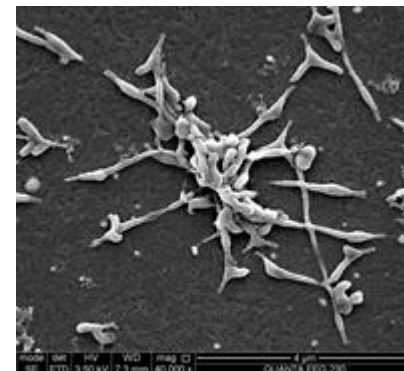
- ・ 細胞への影響 生産効率低下、品質への影響
- ・ 製品への影響 安全性（病原性）

細胞を用いて製造されるバイオ医薬品、
ワクチン、再生医療等製品等では
マイコプラズマ否定試験が必須

試験検体・・・細胞、工程中間体

汚染が検出された細胞や中間体を医薬品製造に
用いないことで、製品への混入リスクを回避

肺炎マイコプラズマ
(*Mycoplasma pneumoniae*)



https://www.tmph.metro.tokyo.lg.jp/lb_byogen/byogen_figure/

研究用細胞のマイコプラズマ汚染率

表1 マイコプラズマ汚染検査結果

検体提供機関	検体数	陽性検体数	汚染率
大学（11大学）	1116	284	25.4%
国立研究所（2機関）	58	1	1.7%
企業（3社）	46	5	10.6%
医薬基盤研究所	250	40	16.0%
合計	1470	330	22.4%

小原ら Tiss. Cult. Res. Commun. 26: 159–163 (2007)
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jtca/26/3/26_3_159/_pdf/-char/ja

マイコプラズマ否定試験

	生物学的製剤基準	日本薬局方
試験法名	一般試験法 マイコプラズマ否定試験法	参考情報 バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験
試験検体	各条の規定による (細胞、ワーキング・シード、ウイルス浮遊液等)	細胞基材：セルバンク、培養工程後 (細胞懸濁液、細胞培養上清)
試験法	A 培養法	A法 培養法
	B 指標細胞を用いた核染色法	B法 指標細胞を用いたDNA染色法
	C 核酸増幅法	C法 核酸増幅法 (NAT)
試験法の選択	通常、 A による試験を実施し、 B 又は C を併用してもよい。	A法とB法 による試験を実施する。 適切なバリデーションを実施することにより、 C法 をA法やB法の代替法として用いることができる。
A法		・培地：生物学的製剤基準に記載されているものを参考にする ・発育阻止因子の測定：生物学的製剤基準の試験を参考にできる

石井孝司、見理剛 厚生労働科学研究費補助金

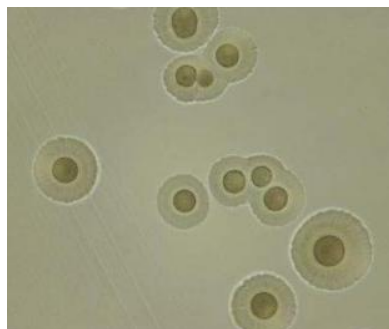
マイコプラズマ否定試験の国際調和に関する研究 報告書を参考に作成 (一部改変)

<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/159487>

マイコプラズマ否定試験

A法 培養法

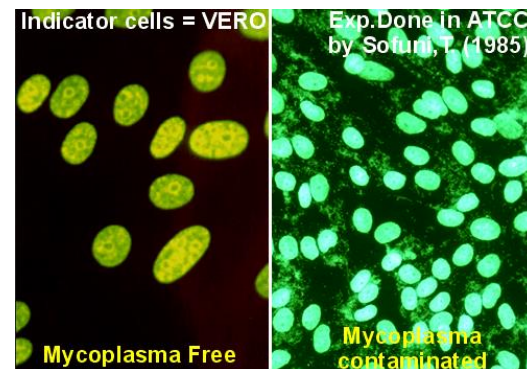
- ①直接塗抹法
 - ↓検体を平板培地に接種
 - ↓培養後、コロニー観察
- and
- ②液体培養法
 - ↓検体を液体培地に播種
 - ↓培養
 - ↓平板培地に接種
 - ↓培養後、コロニー観察



https://www.jfri.or.jp/storage/file/news_vol5_no24.pdf

B法 指標細胞を用いたDNA染色法

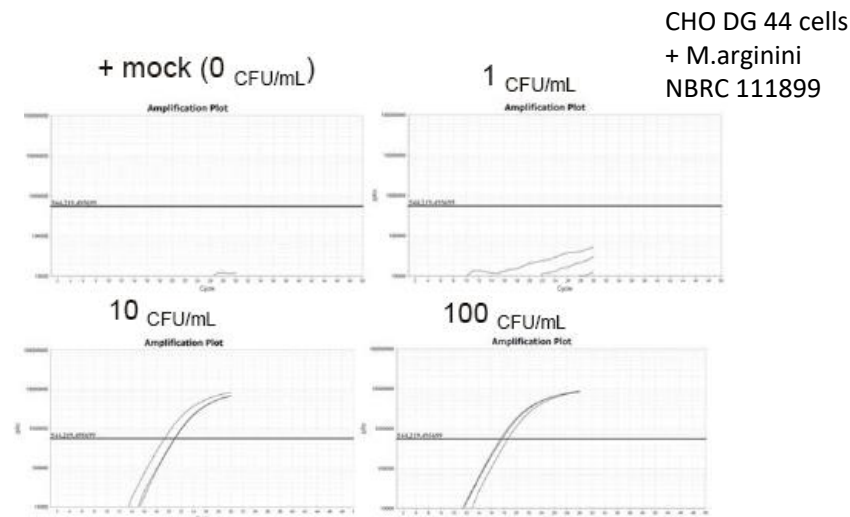
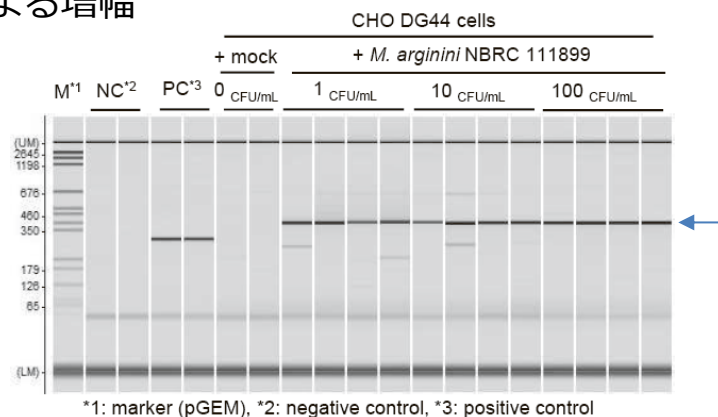
- ↓カバーガラス上で指標細胞を培養 (Vero細胞等)
- ↓検体接種
- ↓培養
- ↓細胞を固定
- ↓DNA蛍光染色



<https://cellbank.nibiohn.go.jp/legacy/cellbank/qualitycontrol/mycoplasmas/sample03.gif>

C法 核酸増幅法

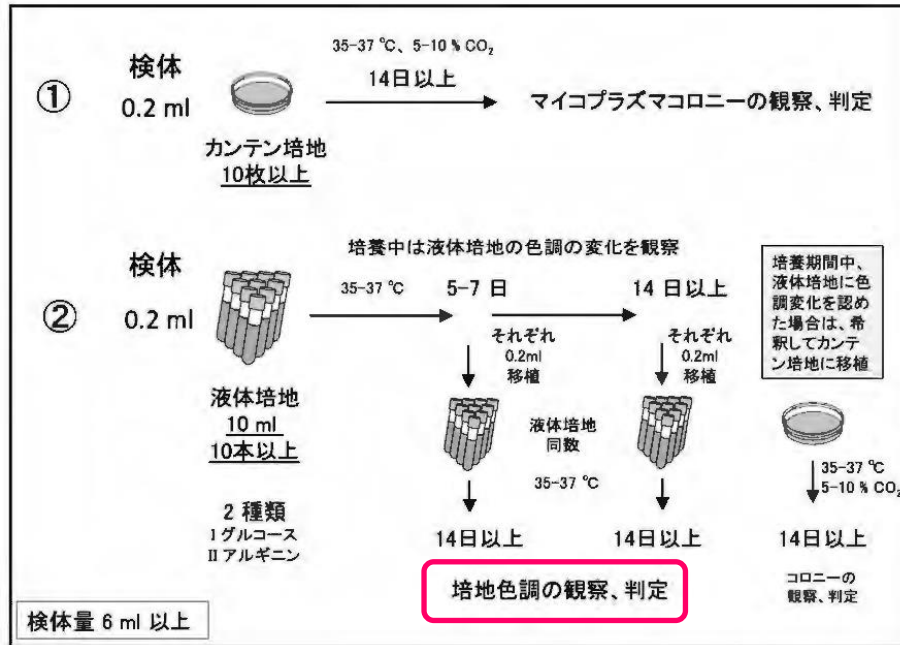
- ↓検体からDNAを抽出
- ↓NATによる増幅
- ↓検出



マイコプラズマ否定試験 A法（培養法）

生物学的製剤基準

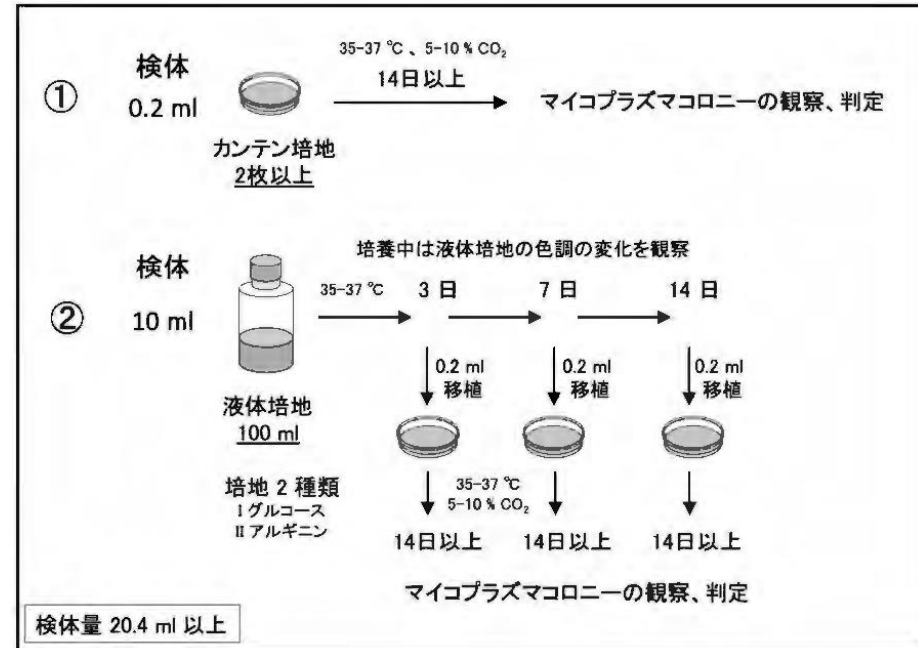
①直接塗抹培養法、②増菌培養法



生物基の②増菌培養法は、他の基準と大きく異なっている。

日本薬局方

①塗抹法、②液体培養法



JPの方法は、EP、USPの方法に似ているが、②の培養期間が1週間短い。

石井孝司、見理剛 厚生労働科学研究費補助金
マイコプラズマ否定試験の国際調和に関する研究 報告書より

<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/159487>

マイコプラズマ否定試験

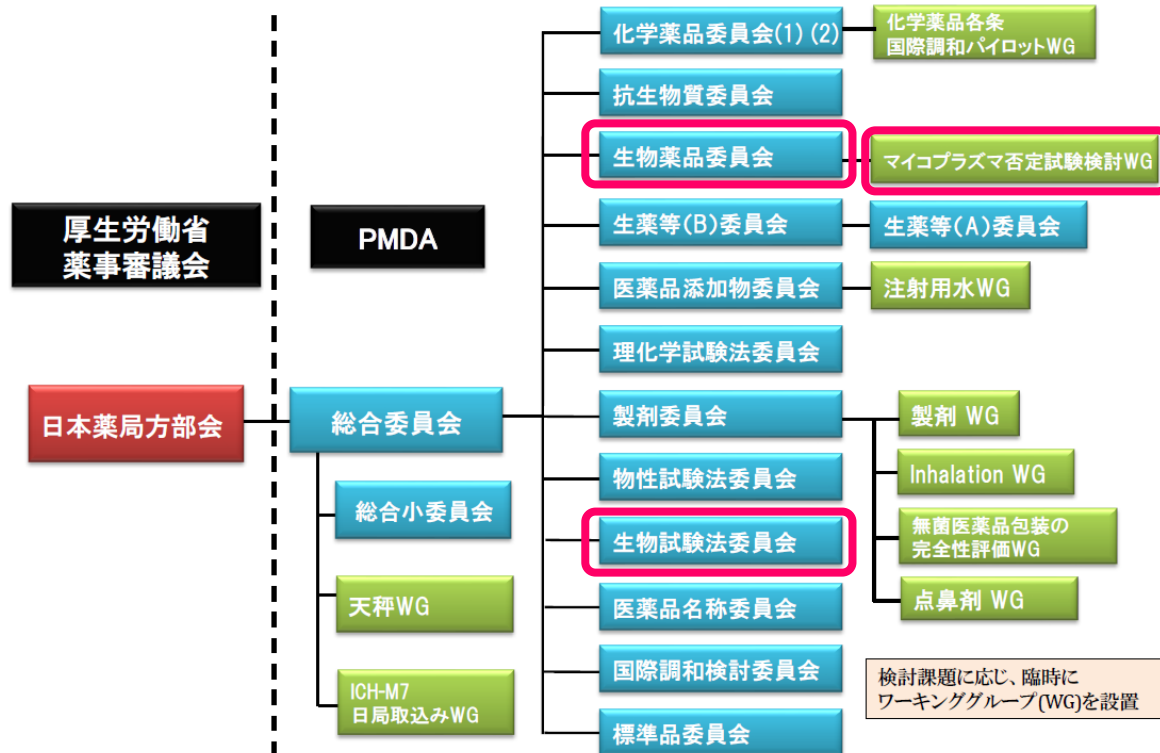
		生物学的製剤基準	日本薬局方 JP	欧州薬局方 EP	米国薬局方 USP
試験法名		一般試験法 マイコプラズマ否定 試験法	参考情報 バイオテクノロジー応用医薬 品/生物起源由来医薬品の製造 に用いる細胞基材に対する マイコプラズマ否定 試験	2.6.7Mycoplasmas 2.6.7Mycoplasmas 改正案 (2022年パブコメ)	<63> Mycoplasma Tests <77> Mycoplasma Nucleic Acid Amplification Tests案 (2022年パブコメ)
試験 法	A	A 培養法	A 培養法	培養法	A 培養法 <63>
	B	B 指標細胞を用いた 核染色法	B 指標細胞を用いた DNA染色法	指標細胞法	B 指標細胞培養法 <63>
	C	C 核酸増幅法	C 核酸増幅法 (NAT)	核酸増幅法 (NAT)	C 核酸増幅法 (NAT) <77>
試験法の 選択		通常、Aによる試験 を実施	AとBによる試験を実 施	AとB：セルバンク、ウイルス シート、コントロール細胞 A：ウイルスハーベスト、バル ククケン、最終製品： B：培地のスクリーニング	AとBを用いる
C法(NAT) の利用		B又はCを併用しても 良い	適切なバリデーショ ンを実施することに より、 CをAやBの代替法と して用いることがで きる	適切なバリデーショ ン実施後、 CをA、Bの一つまた は両方の代替として 使用可能 (may be used)	CはA及びBと同等と 評価されれば使用可 能 (may be used)。 代替法は適切なバリ デーションが必須。

石井孝司、見理剛 厚生労働科学研究費補助金
生物学的製剤基準の在り方に関する研究 報告書を参考に作成

日本薬局方原案検討委員会マイコプラズマ否定試験検討WG

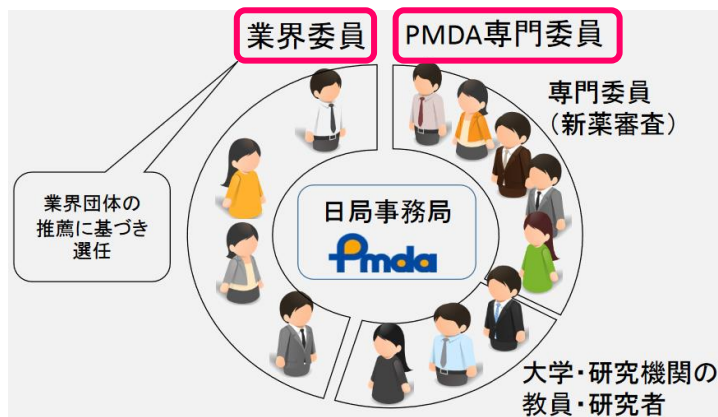
日本薬局方の検討体制

2024年4月現在



<https://www.pmda.go.jp/files/000267991.pdf>

WGの構成員



<https://www.pmda.go.jp/files/000230912.pdf>

日本薬局方原案検討委員会マイコプラズマ否定試験検討WG

日本薬局方 一般試験法 マイコプラズマ否定試験法 原案作成

生物学的製剤基準 一般試験法
マイコプラズマ否定試験

日本薬局方 参考情報

バイオテクノロジー応用医薬品/生物
起源由来医薬品の製造に用いる細胞基
材に対するマイコプラズマ否定試験

生物学的製剤基準・日本薬局方
共通して使える一般試験法

欧米局方とできるだけ相違のない試験法



現時点での
国際的整合性



将来の国際調和



EP

USP



マイコプラズマ否定試験 国内の統一及び国際的整合性の確保に向けた課題

		生物学的製剤基準との調和、JP独自	欧米局方との調和
A法	培地	—	生物基に記載のない培地がある
	培地性能試験	試験用菌株、接種量、判定基準	試験用菌株、接種量、判定基準
	発育阻止因子の試験	メンブランフィルターの使用	手順の記載
	検体の試験	増菌培養法（色調変化による判定） メンブランフィルター法	
	単独での実施		EPではウイルスハーベストやバルクウイルスの試験をAのみでも実施できる。
B法	試験法の位置づけ	A法とのセットでの実施	
	指標細胞の種類	—	実際に製造に使用している細胞の利用
	試験条件	—	検体量、培養温度、蛍光観察波長
	判定基準	陽性率閾値の記載	陽性率閾値の記載
C法	試験法の位置づけ	C法はA法、B法を代替できるとするか	
	バリデーション用菌株	種類（鳥由来、昆虫・植物由来） 値付けされた標準菌株の利用	種類（鳥由来、昆虫・植物由来） 値付けされた標準菌株の利用
	バリデーション	特異性の評価法 A法、B法と同等とする基準	特異性の評価法 A法、B法と同等とする基準

石井孝司、見理剛 厚生労働科学研究費補助金
生物学的製剤基準の在り方に関する研究 報告書を参考に作成

技術的検証を含むマイコプラズマ否定試験法の検討体制



令和6～8年度「医薬品等規制調和・評価研究事業」

https://www.amed.go.jp/koubo/11/03/1103C_00022.html

医薬品等の品質、有効性、安全性等の評価、分析法等の開発に資する研究

マイコプラズマ否定試験法における試験法検証に関する研究

(敬称略)

研究代表者 工藤 由起子 現：星薬科大学 薬学部
元：国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部長（～R6.3）

研究分担者

A法 林原絵美子 国立感染症研究所 細菌第二部
B法 小原有弘 医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬資源研究支援センター
C法 林 克彦 国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部

研究協力者

国立感染症研究所 細菌第二部 見理 剛、品質管理研究センター 佐々木裕子
国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部 大屋賢司、生物薬品部 石井明子

厚生労働省
医薬品審査管理課



生物学的製剤基準



日本薬局方
マイコプラズマ
否定試験法WG

技術的課題 特に

- ✓ 生物基と日局の違い
- ✓ 日局とEP, USPの違い



- ✓ 実験に基づく検証
- ✓ データ提供

AMED研究班

- ・ A法
 - ・ B法
 - ・ C法
- 技術的検討

本日の話題

1. 医薬品に関する公定書
生物学的製剤基準と日本薬局方
2. 生物学的製剤基準と日本薬局方の連携
マイコプラズマ否定試験
3. **薬局方の国際調和と今後の展望**

日米欧の公定書

	日本		欧州	米国
公定書	生物学的製剤基準	日本薬局方 JP	Ph. Eur. (EP)	USP
発行者	厚生労働省	厚生労働省	EDQM	USP
化学薬品	—	○	○	○
生物薬品	—	○	○	○
生物学的製剤 ・ ワクチン ・ 血液製剤	○	— *	○	○
生薬等	—	○	—	—
再生医療等製品 ・ 遺伝子治療用製品 ・ 細胞加工製品	—	— **	○	○

*生物学的製剤基準収載品目について、JP11前後に日局にも収載されたものが現在も収載されている。
(各条の内容は生物学的製剤基準を参照)

**再生医療等製品の製造工程管理や規格及び試験方法等において、日局一般試験法・参考情報を参照することは可能。

EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
(directorate of the Council of Europe)

USP: U.S. Pharmacopeia (nonprofit organization)

<https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/european-directorate-quality-medicines-healthcare-edqm-council-europe>

局方一般試験法・参考情報の国際調和

日本薬局方 一般試験法・参考情報 収載

その後の展望



PDG : Pharmacopoeia Discussion Group 薬局方調和国際会議

PDG調和試験法

JP : 日本薬局方 Ph.Eur. : 欧州薬局方 USP : 米国薬局方 IPC : インド薬局方

- ✓ 一般試験法・参考情報の調和
- ✓ 添加物各条の調和



<https://www.edqm.eu/en/-/pharmacopoeial-discussion-group-achievements-12>

PDG調和試験法・各条（PDG加盟局方間での調和）

メンバーシップ拡大について検討中



調和試験法のさらなる活用

ICH : International Council for Harmonization 医薬品規制調和国際会議



ICH Q4B（ICH加盟国・地域を含む調和）

ICH Q4B Annex

ICH Q4Bガイドライン

薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価及び勧告

PDGからICHQ4B 専門家作業部会に提出された試験法に関する薬局方テキストのうち、ICH地域において相互利用が可能と判断されたものについて、[ICH Q4Bガイドライン](#)の事項別付属文書が作成され、各極規制当局が施行。

Q4B Annex 8 (R1) Sterility Test General Chapter **無菌試験**

いずれも、日局一般試験法

Q4B Annex 14 Bacterial Endotoxin Test General Chapter **エンドトキシン試験**

Q4B Annex 8(R1)およびAnnex 14を
規制に取り入れている国・地域

ANVISA, Brazil

COFEPRIS, Mexico

[EC, Europe](#)

[FDA, United States](#)

Health Canada, Canada

MFDS, Republic of Korea

[MHLW/PMDA, Japan](#)

MHRA, UK

SFDA, Saudi Arabia

Swissmedic, Switzerland

TFDA, Chinese Taipei

バイオ医薬品関連のその他のQ4B Annex

日局一般試験法

- ✓ 注射剤の採取容量試験法
- ✓ 注射剤の不溶性微粒子試験法

日局参考情報

- ✓ アミノ酸分析法
- ✓ ペプチドマップ法
- ✓ 等電点電気泳動法
- ✓ キャピラリー電気泳動法
- ✓ SDSホリリアクリルアミドゲル電気泳動法

今後の課題と展望

バイオリジクスの品質特性に関する主な特徴

- ・ 生物由来の原料を用いて製造される
 - ・ **感染性物質が混入するリスクがある（保健衛生上 特別の配慮が必要）**
 - ・ 有効成分の構造が複雑（単一の分子ではない場合も）、不均一
 - ・ 不純物にも生物由来のものが含まれる（複雑、不均一性）
 - ・ 製造工程で管理される品質特性が多い
- ↓
- ✓ 無菌試験法
 - ✓ エンドトキシン試験法
 - +
 - ✓ **マイコプラズマ否定試験法**
 - ✓ ウイルス ICH Q5A(R2)

バイオリジクスに関する公定書の役割について

- **一般試験法の充実**により、多くの製品に共通する重要品質特性に関わる標準的な試験法を提示し、品質管理と薬事手続きの効率化を実現。
- **一般試験法の国際調和**により、製品のグローバル開発を効率化。
（欧米局方と連携体制が構築されている日局の重要な役割）

生物学的製剤基準（各条）からの学び

- Minimum Requirementの収載
（承認事項の概要のみを抽出）
- 複数品目をカバーする各条作成
- 新規承認と同時収載

同じ厚労省告示でありながら、日局とスタイルが大きく異なる。

本フォーラムを機に、それぞれのPros/Consを検討し、バイオリジクスに関する公定書に求められる役割・内容について、継続的な意見交換を希望する。

国内のリソースを有効に活用し、製品の品質確保に貢献するため、公定書間の連携が望まれる。

謝辞

日局原案検討委員会 マイコプラズマ否定試験検討WG (AMED研究班以外)

佐々木裕子、内田恵理子、菊池裕、深澤征義、石井孝司
楠英樹、橋井則貴、有馬勇斗、柿沼清香、森充生

AMEDマイコプラズマ否定試験法研究班

工藤由紀子、林原絵美子、見理剛、小原有弘、林克彦、大屋賢司

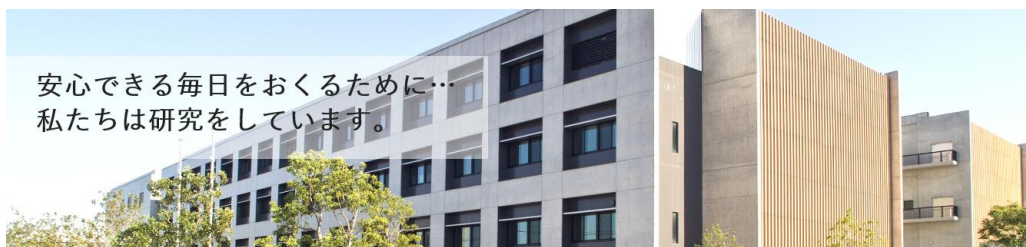
日局原案検討委員会 事務局

山石泰弘、亀山雄二郎、本田二葉、齋藤理枝子、前川彦一郎、荒木康弘

国立医薬品食品衛生研究所

齋藤嘉朗 (日局原案検討委員会 総合委員会・国際調和検討委員会座長)

ご清聴ありがとうございました



参考資料

微生物株の学名表記について

➤ 日本薬局方収載原案に関するご意見の募集（2024年9月2日開始分 その1）

第十九改正日本薬局方に収載予定の案

参考情報 **日本薬局方収載微生物株の学名表記について** <G4-14-190>

<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/pub-comments/jp/0235.html>

<https://www.pmda.go.jp/files/000270162.pdf>

➤ 日本マイコプラズマ学会

マイコプラズマの分類表記に関する学会見解について

<https://plaza.umin.ac.jp/mycoplasma/classifying/>