

## 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

### I 基本情報

研究開発課題名：(日本語) 医薬品製造工程管理における微生物学関連試験法の導入と評価に関する調査研究  
(英語) Studies on rapid microbial methods for their implementation and evaluation into manufacturing process for pharmaceutical product.

研究開発実施期間：平成30年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 菊池裕  
(英語) Kikuchi, Yutaka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：  
(日本語) 千葉県立保健医療大学・健康科学部栄養学科・教授  
(英語) Chiba Prefectural University of Health Sciences・Department of Nutrition, Faculty of Healthcare Sciences・Professor

### II 研究開発の概要

科学技術の進歩により、細菌の生理活性、菌体成分等を高精度に測定できる方法が数多く開発され、新たな細菌検出法、計数・計量法である微生物迅速試験法が登場した。環境微生物学分野における研究の進展により、環境中の細菌の多くは従来の培地ではコロニー形成能が低く、培養法のみではそのような細菌を検出、計数・計量、同定しがたいことが明らかとなってきた。微生物迅速試験法は、従来法と比較して迅速性及び精度において優位であることが多く、真菌やウイルス等にも応用可能であることより、その積極的な活用は関連分野における微生物管理レベルの向上に大きく役立ち、微生物汚染に伴うリスクの低減等に貢献している。

科学技術の進展は早く、欧州薬局方では新手法の取載を随時行っている。一方、日局は5年ごとに改正され、その間に二度の追補が施行されており、改訂された日局参考情報 微生物迅速試験法と実際の医薬品製造工程管理で用いられている新手法には、時系列の違いが生じる可能性がある。

本研究は医薬品製造工程管理で微生物迅速試験法の利用推進を目的とし、欧米や国内の製薬企業での利用状況を調査すると共に、それらの製造工程への応用を試みた。

#### 1. 微生物迅速試験法の妥当性や管理手法の調査と応用

1-1) 欧米の製薬会社の動向調査を目的として、2018年6月に米国・ジョージア州アトランタで開催されたASM-Microbe 2018 に出席し、微生物迅速法と新手法について調査した。2

1-2) 2018年11月にドイツ・デュッセルドルフで開催された2018 PharmaLab Conference に出席し、ヨーロッパにおける製薬企業の微生物迅速法の導入と検討についての現状を調査した。また、現地で欧州薬局方及びEuropean Directorate for the Quality of Medicine and Healthcare (EDQM、医薬品品質管理理事会) のモデレーターと会合を持ち、規制当局の利用推進に対する考え方を調査した。

1-3) 2019年10月に米国・メリーランド州ロックビルで開催された2019 PDA Rapid Microbiological Methods Workshop に出席し、日本国内の微生物迅速法と新手法の利用状況と規制について研究発表すると共に、それらについて米国の状況を調査した。これらの情報は研究グループで共有し、わが国の現状との比較検討を行なった。

1-4) 欧州から微生物迅速試験法の研究者である Sven Deutschmann 博士を、国内製薬企業で微生物迅速法を利用または導入を考えている研究者を招聘し、微生物迅速法と新手法に関する拡大班会議を開催した。Sven Deutschmann 博士は、欧州製薬企業の微生物迅速法と新手法の導入状況、利用分野、従来法との比較、欧州規制当局の考え方、製薬企業の考え方等について講演を行なった。国内製薬企業の参加者は、各企業の微生物迅速法と新手法の導入状況、利用分野、従来法との比較等について報告した。これらの内容を踏まえて、日欧の現状の比較と今後の動向について意見交換を行なった。

## 2. 科学技術を踏まえた新規の微生物試験法等の調査と応用

2-1) 医薬品製造環境で微生物迅速法による環境モニタリングの必要性を実証した。

2-2) 製造工程における微生物迅速試験法の環境モニタリングにおいて、16S rRNA 遺伝子を標的とした amplicon sequence による微生物叢の網羅解析の医薬品製造環境への応用可能性について検討し、普及が進んでいる携帯型 USB シーケンサーを用いて細菌叢の解析を行なった。

## 3. 微生物迅速試験法とその応用分野に対する提言の作成

3-1) 製造工程管理に微生物迅速試験法を利用している状況や今後の導入予定を把握するため、国内製薬企業に対して、微生物迅速試験法の導入状況及びそれらの改善手法並びに今後導入を予定している応用分野及び展望等についてアンケート調査を行い、それらの結果を分析して提言を作成した。

3-2) 微生物迅速試験法と新手法に関する欧州規制当局の動向調査を計画していたが、新型コロナウイルス感染症の流行で渡航を断念し、本分野で欧州を代表する専門家と E メール等で意見交換を行った。EDQM では今後の大きな課題である微生物迅速試験法のバリデーション力を入れていることが明らかとなり、同博士と共同研究の体制を構築した。

3年間の研究期間で微生物迅速法と新手法の国内状況を調査し、その必要性和今後の展望を明らかにした。海外の状況と比較すると、欧米では欧州薬局方と米国薬局方に告示されている微生物学的試験法のバリデート手法により微生物迅速法と新手法を評価している。日本薬局方でも製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査を求めており、参考情報に理化学試験関連で分析法バリデーションがあるが、微生物関連のバリデーションがなく、現状は国内でも欧米のバリデート手法を利用している。これらの状況を鑑みると、国内でも微生物学的手法バリデーションの必要性が明らかとなった。

今後は、本研究活動を通じて欧州を代表する専門家と共同研究を進める体制を整えたことから、海外規制当局の状況を踏まえて、日本薬局方への収載を目的とした新たな研究班を構築して微生物学的手法のバリデーションの研究を行ない、微生物迅速法と新手法の評価を進めていきたい。

We promote the use of rapid microbial test methods in the management of pharmaceutical manufacturing processes, and while investigating the usage status of pharmaceutical companies in Europe, the United States and Japan, we attempted to apply them to the manufacturing process.

We had an expert meeting with the European Pharmacopoeia and the moderators of the European Directorate for the Quality of Medicine and Healthcare (EDQM) to investigate the way of thinking about promoting the use of regulators. We investigated the situation in the United States about them. This information was shared by the research group and compared with the current situation in Japan.

We invited a pharmaceutical researcher of rapid microbial test methods from Europe, to group meeting on Rapid Microbiological Method in Japan. He introduced status of microbial rapid method and new method by European pharmaceutical companies, application fields, comparison with conventional methods, the way of thinking of European regulators, the way of thinking of pharmaceutical companies, and so on. Participants of Japanese pharmaceutical companies reported on the introduction status, application fields, comparison with conventional methods, etc. of each company's microbial rapid method and new method. Based on these contents, we compared the current situation in Japan and Europe and exchanged opinions on future trends.

Demonstrated the necessity of environmental monitoring by the rapid microorganism method in the pharmaceutical manufacturing environment. In the environmental monitoring of the rapid microbial test method in the manufacturing process, the applicability of the comprehensive analysis of the microbial flora by the amplicon sequence targeting the 16S rRNA gene to the pharmaceutical manufacturing environment was examined, and it is becoming widespread. To analyze the status of using the rapid microbial test method for manufacturing process control and the future introduction schedule, the introduction status of the rapid microbial test method, their improvement methods, and future introduction to domestic pharmaceutical companies. We conducted a questionnaire survey on the fields of application and prospects that we plan to use, analyzed the results, and made recommendations.

We were planning a trend survey of European regulators on rapid microbial testing methods and new methods, but abandoned travel due to the epidemic of the new coronavirus infection, and emailed with a leading European expert in this field. We exchanged opinions with each other. It became clear that EDQM is focusing on validation of the rapid microbial test method, which is a major issue in the future, and a joint research system was established with him.

During the three-year research period, we investigated the domestic situation of the rapid microbial method and the new method, and clarified the necessity and future prospects. Compared to the situation overseas, in Europe and the United States, the rapid microbial method and the new method are evaluated by the validation method of the microbiological test method notified to the European Pharmacopoeia (Ph.Eur.) and the United States Pharmacopeia (USP). The Japanese Pharmacopoeia (JP) also requires validation of manufacturing processes and testing and inspection of appropriate process control and quality control, and there is "Validation of Analytical Procedures" in the General Information, but there is no validation related to microorganisms, and the current situation is in the Ph.Eur. and the USP in the JP as well. It uses the validation method of. In view of these circumstances, the need for validation of microbiological methods has become clear in Japan as well. In the future, we have established a system to promote joint research with leading European experts through this research activity, so we will establish a new research group for listing in the JP, based on the situation of overseas regulatory authorities. We would like to study the validation of microbiological methods and proceed with the evaluation of rapid microbial methods

and new methods.