

# 令和3年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告

## 日本薬局方参考情報「微生物迅速試験法」の改正に向けた国際調和への貢献と改正案作成に関する研究の進捗報告\*<sup>9</sup>

池松 靖人\*<sup>1.#</sup>, 池田 卓司\*<sup>2</sup>, 吉井 健太\*<sup>3</sup>, 杉本 聡\*<sup>4</sup>, 水上 敬\*<sup>5</sup>, 衛藤 周平\*<sup>6</sup>, 中井 陽子\*<sup>7</sup>, 中山 秀喜\*<sup>7</sup>, 宮下 野恵\*<sup>8</sup>, 森 充生\*<sup>6</sup>

### Progress Report on the Study for Developing Draft Revision of the Japanese Pharmacopoeia General Information “Rapid Microbial Method”: towards International Harmonization

Yasuhito IKEMATSU\*<sup>1.#</sup>, Takuji IKEDA\*<sup>2</sup>, Kenta YOSHII\*<sup>3</sup>, Satoshi SUGIMOTO\*<sup>4</sup>, Takashi MINAKAMI\*<sup>5</sup>, Syuhei ETOU\*<sup>6</sup>, Yoko NAKAI\*<sup>7</sup>, Hideki NAKAYAMA\*<sup>7</sup>, Noe MIYASHITA\*<sup>8</sup> and Mitsuo MORI\*<sup>6</sup>

## 1 はじめに

医薬品にとって微生物学的品質確保は無菌・非無菌医薬品を問わずして、患者の安全性を確保するために最重要であり、医薬品製造における微生物管理は品質保証上で極めて大きな意義がある。微生物管

理において従来の培養法では結果が得られるのに3~14日間を要することから、即日監視や是正等がタイムリーに実施できないことが課題である。この課題に対応すべく、新たな微生物管理手法として2016年4月に施行された第十七改正日本薬局方(JP17)に参考情報として、「微生物迅速試験法」<sup>1)</sup>が

- \* 1.# 国立大学法人大阪大学大学院工学研究科 大阪府吹田市山田丘2-1 (〒565-0871)  
OSAKA University, Graduate School of Engineering, 2-1 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
- \* 2 ニッタ株式会社クリーンエンジニアリング事業部 奈良県大和郡山市池沢町172 (〒639-1085)  
Nitta Corporation, Clean Engineering Div., 172 Ikezawa-cho, Yamatokoriyama, Nara 639-1085, Japan
- \* 3 参天製薬株式会社品質設計グループ 奈良県生駒市高山町8916-16 (〒630-0101)  
Santen Pharmaceutical Co., Ltd., 8916-16 Takayama-cho, Ikoma, Nara 630-0101, Japan
- \* 4 武田薬品工業株式会社大阪製薬品質部 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17-85 (〒532-8686)  
Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka Site Quality, 17-85 Jusohonmachi 2-chome Yodogawaku, Osaka, Osaka 532-8686, Japan
- \* 5 リオン株式会社微粒子計測器事業部開発部 東京都国分寺市東元町3-20-41 (〒185-8533)  
RION Co., Ltd. Particle Counter Development Department, 3-20-41 Higashimotomachi, Kokubunji, Tokyo 185-8533, Japan
- \* 6 協和キリン株式会社品質本部高崎品質ユニット 群馬県高崎市萩原町100-1 (〒370-0013)  
Kyowa Kirin Co., Ltd., Quality Division, Takasaki Quality Unit, 100-1 Hagiwara-machi, Takasaki, Gunma 370-0013, Japan
- \* 7 株式会社堀場アドバンスドテクノ Bio Industry 事業部 京都府京都市南区吉祥院宮ノ東町2番地 (〒601-8551)  
HORIBA Advanced Techno, Co., Ltd., Bio Industry Business Department, 2 Miyano Higashi-cho, Kisshoin, Minami-ku, Kyoto 601-8551, Japan
- \* 8 株式会社日立プラントサービスイノベーション推進本部医薬・再生医療推進部 東京都豊島区東池袋三丁目1番1号サンシャイン60 (〒170-6034)  
Hitachi Plant Services Co., Ltd., Pharmaceutical & ATMP Application Dept., Innovation Div., 1-1 Higashi-ikebukuro 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-6034, Japan
- \* 9 本研究は一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団の令和3年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」事業により行ったものである。  
# 責任著者 Corresponding author

収載された。

以降、本参考情報の収載から6年が経過し、その有効性や適格性また活用方法など日本PDA製薬学会が中心となって導入事例やバリデーション方法などを紹介してきたが、医薬品製造現場では未だ導入が拡大している状況とはいえない。その大きな背景として「微生物迅速試験法」には様々な手法（計測単位が様々）が存在し、それによって微生物迅速試験法による微生物管理の考え方や導入プロセス、更には具体的なバリデーション方法が複雑なことにあつた。しかしながら、国際的にはPIC/S (EU) GMP Annex1 Draft (2017年版及び2020年版)<sup>2)</sup>の原則(2.1)や工程管理試験(9.28)、出荷試験(10.11)などに微生物迅速試験法の収載と推奨がなされ、医薬品製造現場での微生物迅速試験法への導入検討が今後加速していくことが考えられる。

特に医薬品製造企業のもう一つの新たな製品として再生医療等製品の研究開発が進む中、無菌医薬品同様の無菌製品である再生医療等製品（ヒト細胞由来製品）では、最終製品から患者への投与まで時間的制約があり、かつ、ろ過滅菌や最終滅菌法が適用できない場合が多い。これらのことから再生医療等製品の製造の微生物管理には必然的に微生物迅速試験法の導入を検討せざるを得ない場合が多い。

このような背景から微生物迅速試験法に寄せる期待が高まる中、本法の積極的な活用が望まれている。そこで今回、日本薬局方として国際調和に貢献する文章への改正・質的向上を目的とし、EP（欧州薬局方）及びUSP（米国薬局方）等の調査と日本薬局方とのギャップ分析を行い、日本薬局方の進歩に資する微生物迅速試験法の考え方と第十九改正日本薬局方（JP19）での改正を目指した改正案の検討を実施したため、その進捗を報告する。

## 2 本研究の目的と実施概要

本研究は微生物迅速試験法におけるUSP及びEP等での規制・ガイドラインを調査し、日本薬局方参考情報微生物迅速試験法とギャップ分析を行い、JP19での改正へ向けて微生物迅速試験法の本文の記載内容を検討し、その結果により本文改正案及びQ&A集を作成することを目的とした。

具体的な研究手順を以下に示す。

- ① 微生物迅速試験法における各国の規制・ガイドライン等の調査（2021年度）
- ② 調査結果による日本薬局方とのギャップ分析（2021年度）
- ③ 微生物迅速試験法の改正案とQ&A集の議論・検討（2022年度）
- ④ 関係機関、アカデミア、業界団体との議論と意見徴集（2022年度より随時）
- ⑤ 改正案及びQ&A集の最終化案へ向けた整理・まとめ（2023年度）
- ⑥ 改正案及びQ&A集の作成（2024年度）

## 3 本研究の実施体制

本研究の実施体制は、長年国内で微生物迅速試験法の研究と普及に努めて来た日本PDA製薬学会無菌製品GMP委員会からの研究協力者と研究班を結成して取組んだ。

- ・研究班名：微生物迅速試験法Gap analysis研究班
- ・研究代表者：池松靖人
- ・構成員（研究協力者）：日本PDA製薬学会 無菌製品GMP委員会 委員（9名）  
池田卓司、吉井健太、杉本聡、水上敬、衛藤周平、中井陽子、中山秀喜、宮下野恵、森充生

## 4 微生物迅速試験法の調査とギャップ分析結果

まず本研究班で取り組んだのは微生物迅速試験法というキーワードにて関連規制・ガイダンス等の調査及びギャップ分析を行い、最終的にTable 1をまとめた。

第十八改正日本薬局方（JP18）微生物迅速試験法（G4-6-170）、USP、EP、PDA Technical Report No.33（TR 33）及び再生医療等製品の無菌製造法指針（Table1の全リスト）でのギャップ分析結果を以下に示す。

- ① JP18（G4-6-170）は「微生物迅速試験法の紹介・解説」であるが、USP及びEPは「公定法の代替法としての微生物迅速試験法の導入のための要件・ガイダンス」のチャプターを有する。（それぞれ、USP1223、EP5.1.6）
- ② USP、EP、再生医療等製品の無菌製造法に関す

Table 1 微生物迅速試験法の規制・ガイダンス等まとめ

	掲載名称	表題 (参考訳)	一般試験法	参考情報	公開日	正式名	備考
1	JP18 <G4-6-170>	微生物迅速試験法	-	○	2021-06	第十八改正日本薬局方参考情報	
2	USP 1223	VALIDATION OF ALTERNATIVE MICROBIOLOGICAL METHODS (代替微生物試験法のバリデーション)	-	○	2018-05	United States Pharmacopoeia Chapter 1223 米国薬局方 1223章	
3	EP 10.0 Chapter 5.1.6	ALTERNATIVE METHODS FOR CONTROL OF MICROBIOLOGICAL QUALITY (微生物学的品質管理のための代替法)	-	○	2019-07	European Pharmacopoeia 10th Edition Chapter 5.1.6 欧州薬局方 10版 5.1.6章	
4	USP 1071	RAPID MICROBIAL TESTS FOR RELEASE OF STERILE SHORT-LIFE PRODUCTS: A RISK-BASED APPROACH (無菌短命製品のリリースのための微生物迅速試験法: リスクベースのアプローチ)	-	○	2019-12	United States Pharmacopoeia Chapter 1071 米国薬局方 1071章	
5	EP 10.0 Chapter 2.6.27	MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF CELL-BASED PREPARATIONS (細胞由来製剤の微生物学的検査)	○	-	2019-07	European Pharmacopoeia 10th Edition Chapter 2.6.27 欧州薬局方 10版 2.6.27章	
6	PDA Technical Report No. 33	Evaluation, Validation and Implementation of Alternative and Rapid Microbiological Methods (代替および迅速微生物学的手法の評価, バリデーション, 導入)	-	-	2013	Parenteral Drug Association Technical Report No.33 PDA 技術報告 第33	
7	再生医療等製品の無菌製造法に関する指針	微生物迅速試験法	-	-	2019-11	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針 2019年11月28日に事務連絡として発出	Q&A集及び解説本有り
8	USP 72	RESPIRATION-BASED RAPID MICROBIAL METHODS FOR THE RELEASE OF SHORT SHELF LIFE PRODUCTS (短命製品の出荷試験におけるガス測定法による微生物迅速試験法)	○	-	未 (ドラフト)	United States Pharmacopoeia Chapter 72 米国薬局方 72章	CO <sub>2</sub> ガス測定法を収載
9	USP 73	ATP LUMINESCENCE-BASED RAPID MICROBIAL METHODS FOR THE RELEASE OF SHORT SHELF LIFE PRODUCTS (短命製品の出荷試験におけるATP生物発光法による微生物迅速試験法)	○	-	未 (ドラフト)	United States Pharmacopoeia Chapter 73 米国薬局方 73章	ATP生物発光法を収載

る指針では、従来法の限界・問題点、微生物迅速試験法の必要性が具体的に述べられている。

- ③ EPでは、多様な微生物迅速試験法の原理と特徴が詳細に紹介されるに留まらず、潜在的 (適

用可能) な用途例が具体的に紹介されている。

- ④ USP, EP, PDA TR 33では、微生物迅速試験法の分類 (定性試験, 定量試験) と定義が記載されている。

- ⑤ EPでは、バリデーシンの要件を含む包括的な導入フローについて体系的・具体的に解説されており、USPでは更にバリデーションにおける具体的手法（統計的手法を含む）についても解説されている。
- ⑥ USPでは関連用語集が当該チャプター内にある。
- ⑦ PDA TR 33は上記ギャップを踏まえた微生物迅速試験法の評価、バリデーション、導入の包括的なガイダンスを示している。
- ⑧ USP「短命製品（Short Shelf Life Products）の出荷試験」のチャプターであるUSP1071, 72\*, 73\*や、EP2.6.27（細胞由来製剤の微生物学的検査）では、製品の出荷や投与までに試験・検査が完了できない可能性などの従来法の課題に対し、微生物迅速試験法の活用が重要視され、詳細に記載されている。

## 5 基本方針による文書案の構成検討

USP, EP及び重要なガイダンス等の調査とギャップ分析結果により、本研究班では以下に示す基本方針を結論とした。

- ① 微生物迅速試験法の導入における要件・バリデーションを織り込む（特にEPを参考とする）。またQ&A集やガイダンス、解説本など用途に応じたカテゴリーを整理する。
- ② JP17収載時からの原理・手法を調査・再整理し、現状の科学技術に基づいた技術情報の更新を図

り、その用途例を示す。

- ③ 用語集を作成する。
- ④ 再生医療等製品など短命製品への応用分野を明記する。

## 6 基本方針による文書案の構成検討

JP18微生物迅速試験法を基本として、上記基本方針案を盛り込んだ比較表をTable 2に示す。

特に「2. バリデーション」はUSP及びEPを参考に微生物迅速試験法の特性に応じた箇所を焦点を当て、記載する予定である。また業界団体でのヒアリングにより希望が多かった「4. 用語集」を新たに追加する予定である。本年度はここまでが研究成果であり、引き続き各薬局方やガイドライン等との調和を目指しつつ、最新の知見を組み込み、国際的に活用できる改正案の作成に取り組む次第である。

## 7 まとめ

近年、微生物迅速試験法の可能性が科学的データを背景として認知されてきており、微生物迅速試験法を用いた微生物学的品質確保の必要性が医薬品製造事業者や再生医療等製品製造事業者で安全性と品質管理の観点において広く求められるようになってきた。国際的な動向としては、USP1223「代替微生物試験法のバリデーション」<sup>3)</sup>、EP 10.0 Chapter 5.1.6「微生物学的品質管理のための代替法」<sup>4)</sup>、PDA TR 33 (Revised 2013)「代替及び迅速微生物学的手

Table 2 JP18微生物迅速試験法と改正検討案の比較表

JP18微生物迅速試験法 (G4-6-170)			JP19微生物迅速試験法 (検討案)		
目次		内容	目次		内容
前文	概要	本文の概要が記載	前文	目的と概要	目的を追加
1	測定対象及び測定原理	表1のみ記載	1	測定対象及び測定原理	簡単な説明と表1の更新
2	バリデーション	簡潔な文章のみ記載	2	バリデーション	微生物迅速試験法の特性に配慮した箇所を追記
3	応用分野と考慮すべき点	同上	3	応用分野と考慮すべき点	応用分野例を整理・追記
-	-	-	4	用語集	新たに追加

\*：ドラフト段階

法の評価、バリデーション、導入<sup>5)</sup>の他、細胞製品などでUSP 1071 (Official Date: 01-Dec-2019)「無菌短命製品のリリースのための微生物迅速試験：リスクベースのアプローチ」<sup>6)</sup>、EP10.0 Chapter 2.6.27.「細胞由来製剤の微生物学的検査」<sup>7)</sup>があり、国内では2019年11月に発出された「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」<sup>8)</sup>に「14. 微生物迅速試験法」が記載されていることから、その注目度は日々上昇している。

そのような背景から日本薬局方として国際調和に貢献する文章への改正・質的向上を目指す必要があることから本研究班が結成され、約1年で詳細なギャップ分析と改正案の基本方針を作成するに至った。今後は本研究結果により引き続き改正案の作成と関係機関、アカデミア、業界団体等との議論を進め、改正案の最終化へ向けた研究に取り組んで参る次第である。

#### 文 献

1) 厚生労働省. 微生物迅速試験法, 参考情報. 第十七改

正日本薬局方. 2016,p.2419-2420.

- 2) PIC/S (EU) GMP Annex1 Draft, (2017,2020).
- 3) USP. <1223> Validation of Alternative Microbiological Method. Revised 2018.
- 4) European Pharmacopoeia 5.1.6. Alternative Methods for Control of Microbiological Quality. Revised 2017.
- 5) PDA Technical Report No. 33, Revised 2013 (TR 33) Evaluation, Validation and Implementation of Alternative and Rapid Microbiological Methods, 2013.
- 6) USP. <1071> Rapid Microbial Tests for Release of Sterile Short-Life Products: A Risk-Based Approach. 2022.
- 7) European Pharmacopoeia 2.6.27. Microbiological Examination of Cell-based Preparations. 2021.
- 8) 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課.GMP, QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究成果の配布について（「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」(厚生労働行政推進調査事業費補助金医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業GMP, QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究)及び質疑応答書 (Q&A)). 事務連絡, 令和元年11月28日.