

# 高活性物質の封じ込め技術に関する最近の動向 (査察当局・業界団体の動向を踏まえて)



2009年03月



 Pharma Solutions Co., Ltd.  
ファルマ・ソリューションズ株式会社

## 目 次

---

### 1. 各極GMPにおける設備・施設の専用化の要件

### 2. 専用設備に対するGMP要件の改定動向

- 1) EMEA Conceptual Paper
- 2) ICH Q9( Step4 ): Risk=Severity×Probability
- 3) EFPIA Resource Paper
- 4) ISPE White Paper : Risk=Hazard×Exposure
- 5) RISK MAPP Steering Committee

### 3. Quality Risk Management(QRM)と封じ込め技術

## 1. 現行各極GMP・設備・施設の専用化の要件

		Penicillin	Cephalosporins	Carba Penems	Carba Cephem	Other $\beta$ -Lactams
Current GMP	1. FDA/CGMP	◎	(◎)	(◎)	(◎)	(◎)
	2. EU-GMP	◎	—	—	—	○
	3. J-GMP	◎	◎	—	—	—
	4. WHO-GMP	◎	—	—	—	○
	5. PIC/S GMP	◎	—	—	—	○
Guidelines	6. FDA Proposed CGMP Changes (1996)	◎	○	—	—	—
	7. ICH-API GMP Guide (ICHQ7)	◎	◎	—	—	—

◎ : Segregated Facility

○ : Campaign with necessary validation can be accepted

## 1. 現行各極GMP・設備・施設の専用化の要件

FDA CDER (Safety Officer) の発表資料より  
2008年 ISPE Washington Conference

**Regulatory Perspective**  
**Regulations/Guidance/Policies**

Summary - Sensitizing  $\beta$ -Lactams

- The CGMPs specifically require separation of penicillin production.
- For similar reasons, we also expect non-penicillin  $\beta$ -lactam drugs to be produced in separate MFG facilities from other drug products.

10

Meldones/E-01/ISPE

## 1. 現行各極GMP・設備・施設の専用化の要件

	GMP/ Guidance	Live microorganisms	Certain Hormones (Certain Steroids)	Cytotoxic substances	Highly Active Products
Current GMP	1. FDA・CGMP	◎	—	—	—
	2. EU-MP	◎	○	○	○
	3. J-GMP	◎	○	○	○
	4. WHO-GMP	◎	○	○	○
	5. PIC/S GMP	◎	○	○	○
Guidance	6. FDA Proposed CGMP Changes (1996)	◎	—	○	○
	7. ICH・API・GMP (ICHQ7)	◎	○	○	○

◎ : Segregated Facility

○ : Campaign with necessary validation can be accepted

## 1. 現行各極GMP・設備・施設の専用化の要件

FDA CDER (Safety Officer) の発表資料より  
2008年 ISPE Washington Conference

Regulatory Perspective  
Compounds (Finished Product & API)

- Beta-Lactams (highly sensitizing)
  - Penicillins
  - Non-penicillins beta-lactams
- Potent compounds [for example: ≤1mg/dose; OEL; ADI]
  - Cytotoxics
  - Steroids
  - Hormones
  - Highly potent
- Many others with different pharmacological activity

4

## 1. 現行各極GMP・設備・施設の専用化の要件

FDA CDER (Safety Officer) の発表資料より  
2008年 ISPE Washington Conference

**Compounds**  
**Summary - Potent Compounds**

- For all other drugs, manufacturers are to decide what level of controls are necessary to mitigate the potential for cross-contamination.
- Some drugs such as cytotoxics, steroids, hormones and other highly potent drugs may require extraordinary controls over production because of their greater potential for toxicity, unintended therapeutic effect, or cross-sensitization.

22

- 全ての薬剤に対して、クロスコンタミの許容値を設定しなくてはならない。
- ある薬剤に対しては、特別な対応が必要になるかもしれない。

## 1. 現行各極GMP・設備・施設の専用化の要件

### (c) 「改正薬事法(製造管理・品質管理の基準:GMP)」より

#### 第九条 構造・設備<抜粋>

五 飛散しやすく、①微量で過敏症反応を示す医薬品や物質又は②交叉汚染することにより他の医薬品に重大な影響を及ぼすおそれのある医薬品や物質を製造する場合には、それらの医薬品等の作業室を専用とし、かつ、空調処理システムを別系統にすること。

- ①「過敏症反応を示す医薬品や物質」 : βラクタム系抗生物質
- ②「交叉汚染することにより他の医薬品に重大な影響を及ぼすおそれのある医薬品や物質」 : 高生理活性物質



「医薬品GMP概要」に対して寄せられたご意見について  
平成17年3月 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

#### <考え方>

別途通知で示す。(未通知)  
ICH原薬GMPガイドライン(Q7)もご参照されたい。

## 目 次

---

### 1. 各極GMPにおける設備・施設の専用化の要件

### 2. 専用設備に対するGMP要件の改定動向

- 1) EMEA Conceptual Paper
- 2) ICH Q9(Step4): Risk=Severity×Probability
- 3) EFPIA Resource Paper
- 4) ISPE White Paper : Risk=Hazard×Exposure
- 5) RISK MAPP Steering Committee

### 3. Quality Risk Management(QRM)と封じ込め技術

## 2. 専用設備に関するGMP要件の見直し

(当局・業界の動向)

---

### ICHQ9とGMP改訂の動向

- 1) EMEA Conceptual Paper@2005年5月  
: Section 3.6 および Section 5.19 の改訂案検討中
- 2) ICH Q9(Step4)@2005年11月  
: Risk=Severity×Probability
- 3) EFPIA Resource Paper @2005年11月

## EU-GMP専用化要件の最新動向

---



London, 9 January 2008  
Doc. Ref. EMEA/INS/GMP/14529/2008

### STATEMENT ON STATUS OF REVISION OF CHAPTER 5 OF THE GMP GUIDE CONCERNING "DEDICATED FACILITIES"

The current text of Chapter 3 section 6 of the GMP guide reads as follows:

"In order to minimise the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self contained facilities must be available for the production of particular medicinal products, such as highly sensitizing materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. from live micro-organisms). The production of *certain* additional products, such as *certain* antibiotics, *certain* hormones, *certain* cytotoxics, *certain* highly active drugs and non-medicinal products should not be conducted in the same facilities. For those products, in exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that..."

No guidance is given to clarify what is meant by "certain" and "exceptional cases" in this context.

## EU-GMP専用化要件の最新動向

---

Following a survey of Member States it was agreed that this section of the Guide, together with the corresponding section 19 of Chapter 5, should be clarified and a Concept Paper was published in February 2005. The concept paper recommended that any guidance in this field should take into account principles and guidance being developed at that time through the ICH Q9 process (Quality Risk Management).

At present it is anticipated that a text will be submitted to the European Commission at the end of 2008 / beginning of 2009 for public consultation.

**2008年～2009年初旬：**

**ICHQ9に基づき、Chapter3.6、5.18、5.19（設備の専用化要件）に関する改定案が答申される。**

**※リスク評価に関係なく専用化を求める物質を指定する可能性は残る。（毒物学者・薬理学者が協議を重ねている。）**

## 2. 専用設備に関するGMP要件の見直し (当局・業界の動向)

---

### ICHQ9とGMP改訂の動向

4) ISPE White Paper @2006年3月  
:Risk=Hazard×Exposure

5) RISK MAPP 作成 Task Team発足  
【注】ベースラインガイドRisk MaPP

**Risk Based Manufacturing of Pharmaceutical Products**

## ICH Q9: Quality Risk Management

---

“品質リスクマネジメントの2つの主要原則は以下のとおりである。

- 品質に対するリスクの評価は、**科学的知見**に基づき、かつ最終的に**患者保護に帰結**されるべきである。また、
- 品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は**当該リスクの程度に相応**すべきである。”

ICH Harmonised Tripartite Guideline : Quality Risk Management  
(ICH Q9)

ISPE Baseline Guide Risk MaPPの使命  
(Risk Based Manufacture of Pharmaceutical Products)

---

Risk-MaPPは、

健康リスクに基づいた①交叉汚染限界値、  
②洗浄バリデーション限界値そして③作業員  
の安全性限界値を設定するため、ICH Q9に  
沿った科学的なリスクベースアプローチを示す。

これらの限界値から、製品の品質と作業員の  
安全を維持するために実施する個々のリスク  
管理方法がもとめられる。

Courtesy of Stephanie Wilkins – ISPE June 2007

ISPE Baseline Guide Risk MaPPの提言

---

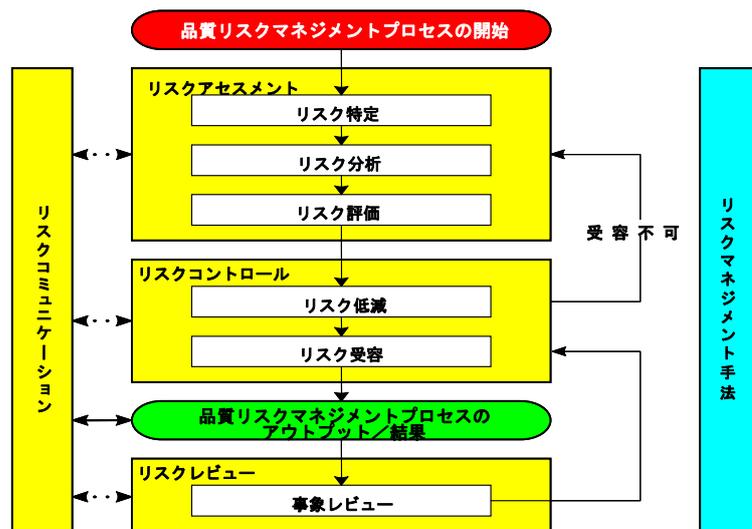
- ・ **洗浄バリデーション**の許容値の考え方が変わります。  
1/1000、10ppm ⇒ **ADI基準へ**
- ・ **洗浄方法**の確定にリスク管理手法が有効です。  
洗浄確認(PQ3ロット) ⇒ **工程管理インデックスの導入**
- ・ **GMP専用化要件**は、取り扱う物質の毒性から決めるものではありません。<GMP専用化要件の規定方法は非科学的>  
品種を規定する。 ⇒ **リスク管理手法の適応**

## Risk Based Approachという概念 なぜこの時期に？

- ・ 分析方法の向上(検出限界の向上)
- ・ 封じ込めシステムの性能の向上
- ・ 密閉系工程操作の適用範囲が拡大
- ・ NOAELやADIの設定が普及
- ・ 規制当局は、活性や感作性の高い化合物に対して、  
新たな ガイダンス発行や現行ガイダンス改訂の必要  
が迫られている。

Courtesy of Stephanie Wilkins – ISPE June 2007

## ICH Q9におけるQRMの流れ



## Risk MaPPの基本的概念

---

- ・ **リスク =  $f$ (ハザード・曝露度)**

現行のGMPは、専用化条件を「ハザード」のクラス分けのみに基づいて設定している。

- ・ **薬剤の種類ではなく、Case by Caseでの判断がなされるべきである。**

## リスクの定義

---

**ICH Q9: Risk=Severity X Proberbility**



**Risk MaPP: Risk = Hazard x Exposure**

**Hazard:** 化合物が悪影響(害)を引き起こす潜在的な能力

**Exposure(曝露度):** 化合物との接触

**Risk :** 物質がある特定の状況下で曝露された場合に、害を引き起こす可能性

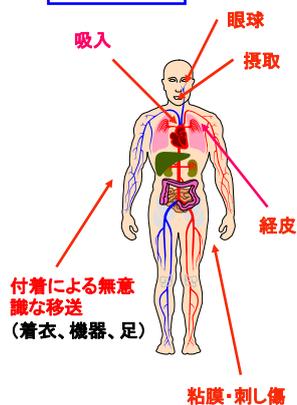
Risk MaPPIはGMP要件と産業衛生の両立を重視します。



Courtesy of Stephanie Wilkins – ISPE June 2007

### 曝露の経路についてリスクを評価する

#### 作業員



#### 製品

- ・混同
- ・機器での残留
- ・付着による無意識的な移送 (着衣、機器、足)
- ・粒子の飛散・蓄積 慣性衝突・沈降 ブラウン拡散 静電気引力

#### 患者

- ・経口摂取
  - ・吸入
  - ・注射
  - ・局所
  - ・経皮
  - ・その他の摂取方法
- ADI の設定には、患者の曝露経路を考慮しなければならない

## 目 次

---

### 1. 各極GMPにおける設備・施設の専用化の要件

### 2. 専用設備に対するGMP要件の改定動向

- 1) EMEA Conceptual Paper
- 2) ICH Q9 (Step4): Risk=Severity×Probability
- 3) EFPIA Resource Paper
- 4) ISPE White Paper : Risk=Hazard×Exposure
- 5) RISK MAPP Steering Committee

### 3. Quality Risk Management(QRM)と封じ込め技術

## 1日許容摂取量 (ADI)

---

### 1日許容摂取量 (ADI):

物質の曝露がたとえ一生継続いたとしても、どのような経路からも健康に対する悪影響が予想されない1日摂取量

物質が健康に対して悪影響を引き起こす可能性を最小限に抑えるため製造条件を設定する必要がある。  
ADIは、その許容されるリスクの科学的根拠を提供する。

## 1日許容摂取量 (ADI)

---

$$\text{ADI (mg/day)} = \frac{\text{NOAEL (mg/kg/day)} \times \text{BW (kg)}}{\text{UF}_c \times \text{MF} \times \text{PK}}$$

where:

ADI = Acceptable Daily Intake

NOAEL = No-Observed-Adverse-Effect Level(無毒性量)

BW = Body Weight(平均体重)

$\text{UF}_c$  = Uncertainty Factor (s) (不確実性係数)

MF = Modifying Factor(修正係数)

PK = Pharmacokinetic Adjustment (s) (薬物動態係数)

## リスクへの許容値を設定するために

---

- ・ **すべての原薬(API) について1日許容摂取量 (ADI) の設定が必要**
- ・ **リスクベースアプローチは、ADIの値が低い、又は、特定の健康上の問題がある化合物に重点を置いて適用される。**

FDA CDER (Safety Officer) の発表資料より  
2008年 ISPE Washington Conference

Compounds  
Summary - Potent Compounds

- For all other drugs, manufacturers are to decide what level of controls are necessary to mitigate the potential for cross-contamination.
- Some drugs such as cytotoxics, steroids, hormones and other highly potent drugs may require extraordinary controls over production because of their greater potential for toxicity, unintended therapeutic effect, or cross-sensitization.

22

- 全ての薬剤に対して、クロスコンタミの許容値を設定しなくてはならない。
- ある薬剤に対しては、特別な対応が必要になるかもしれない。

## LD50からのADIの想定は妥当か？

RISK MAPP Rev. B 版(抜粋)より

### 5.2.5.3 「投与量の1/1000、LD50値および10 ppm規定について」

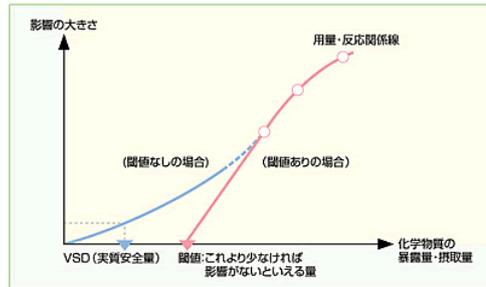
<中略>

クリーニング限度を導出するために半数致死量(LD50)を用いることが機器クリーニング剤(例、洗剤)について推奨されてきた。本文書では、完全なデータセットのある化合物の経口LD50値と長期NOAEL値の間の相関関係を示すLeyton (1987) による分析に基づき、係数 $0.5 \times 10^{-4}$ をLD50値から「安全な」残留濃度に外挿するために用いている。LD50 値の使用は、これが唯一の既存値であるとしてもリスクアセスメントには好ましくない。代替方法として、毒性学的閾値を用いるコンセプトのほうが好ましい(下記参照)。

**LD50をリスクアセスメントの出発点として用いることは、健康を適切に保護しない残留許容値を導く可能性がある。**

例えば、オピオイド鎮痛薬硫酸モルヒネの経口LD50は461 mg/kgである。体重の補正を行い(例、60kg)、 $0.0005 (5 \times 10^{-4})$  で乗じたのち、求められるADIは14 mgである。これは、モルヒネの最少治療用量を超える。低い臨床用量と、適切な安全係数を適用して確定されたADIは、更に低いであろう。

## 閾値：製品評価技術基盤機構のHPより



有害性に閾値がない場合にはNOAEL(無毒性量)やTDI(耐容一日摂取量)も存在しないため、リスク評価の方法もNOAEL(無毒性量)のある場合とは違うものになります。その場合のひとつの方法として、NOAEL>(無毒性量)の代わりに例えば“10万分の1の確率で発がんする量を用い、リスク評価を行うやり方もあります。

現在、遺伝子障害作用による発がん性と生殖細胞に対する突然変異性等の発現に関しては「閾値がない」と考えられています。発がん性の閾値の有無については諸説があり、現在も議論が行われています。

## 閾値がないとされる遺伝毒性に対するADIの設定

### RISK MAPP Rev. B 版(抜粋)

#### 5.2.5.4 「遺伝毒性のある化合物についてのリスク許容レベルへの外挿」

一部の化合物(すなわち遺伝毒性化合物)では、用量-応答曲線が低用量で線形であると想定されており、これはそれ以下では有害作用が予想されないような閾値がないことを想定している。これはDNAの単一の変化が突然変異や癌を導くことがあるという理論に基づいている。この症状について、上述の「安全係数」方法とは別のアプローチを使用すべきである。

この代替方法により、無視できるレベルのリスクに対応する用量への外挿に基づき遺伝毒性化合物の許容基準を確定することが可能である。EMA(欧州医薬品庁)(2006)およびMuller他(2006)による医薬品中の遺伝毒性不純物の許容レベルの設定に関する提言では、100,000人につき発癌1症例は、患者のリスク/利益分析に基づき、十分受け入れられるとみなすべき環境に充分近いと想定している。

この想定を用いると、**遺伝毒性不純物1日量1.5 mcg/日**が、新規医薬品で許容されることになる。

**Risk Based Manufacture of Pharmaceutical Products**  
**Comparison of Other Limits**

**Cytotoxic Antineoplastic Agent**

	<b>ADI</b>	<b>1/1000 LCD</b>	<b>LD50/50,000</b>
<b>Result</b>	<b>1 µg/day</b>	<b>70-960 µg/day</b>	<b>4800 µg/day (4.8 mg/day)</b>
<b>Rationale or Basis</b>	<b>Excess cancer risk <math>1 \times 10^{-5}</math></b>	<b>Low Clinical Dose</b>	<b>Lethal Dose 50% test animals</b>

Courtesy of Naumann/ Weideman – ISPE June 2007

**毒学の観点から仮定されるADIの分類**

Provides guidance for relatively unstudied compounds that fall into one of three categories:

- 1) compounds that are likely to be carcinogenic  
(ADI = 1 ug/day)
- 2) compounds that are likely to be potent or highly toxic  
(ADI = 10 ug/day)
- 3) compounds that are not likely to be potent, highly toxic, or genotoxic  
(ADI = 100 ug/day)

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M  
Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. *Regul. Tox. Pharm.* 43:1-9 (2005).

## 洗浄のための適切な基準を設ける

---

$$\text{Swab Limit (mg/swab)} = \frac{\text{ADI}^* \times \text{BS} \times \text{TA} \times \text{RF}}{\text{MDD} \times \text{SSA}}$$

where:

ADI = Acceptable Daily Intake (mg/day)

BS = Batch Size (mg)

TA = Test Area (cm<sup>2</sup>)

RF = Recovery Factor

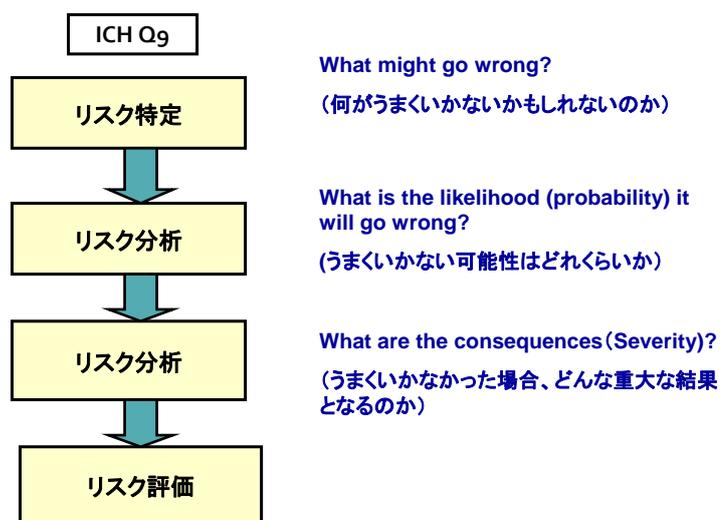
MDD = Maximum Daily Dose (mg)

SSA = Shared Surface Area (cm<sup>2</sup>)

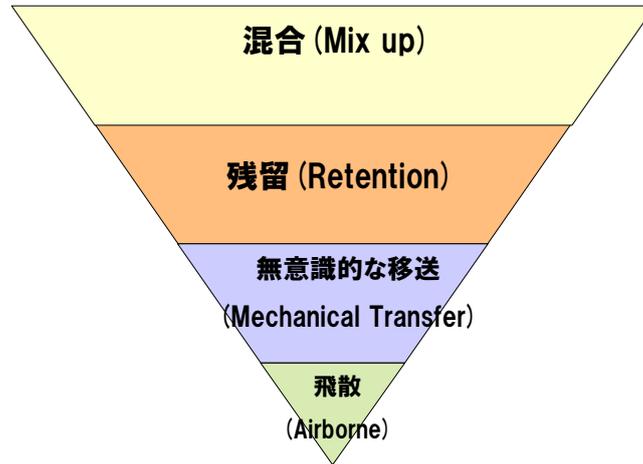
\* May require adjustment for route of exposure

## ICH Q9 Risk Assessment Model

---



## 代表的な曝露経路



Courtesy of Stephanie Wilkins – ISPE June 2007

## クロスコンタミの要因

FDA CDER (Safety Officer) の発表資料より  
2008年 ISPE Washington Conference

### Containment Controls

Causes for Cross Contamination

- **Mechanical Transfer**
  - Operators/materials/equipment alternating between 2 or more processes or areas
    - Operator's clothing & Non-product contact surfaces
- **Airborne Transfer (open operations, spills, leakage)**
  - Uncontrolled release of dust, gases, vapors, sprays from materials and products in process
    - Migration of airborne particles thru-out facility
- **Equipment Residues**
  - Multi-use: residues from prior production activity
  - Dedicated: degradation (build-up & lack of cleaning)
- **Mix-Up**
  - Inadequate design of facilities and equipment

Maldonado/5-08/ISPE 16

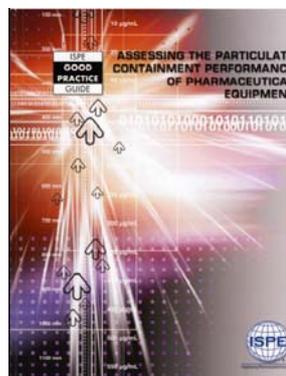
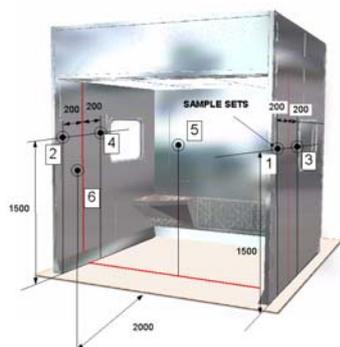
各種封じ込め装置の性能評価設定の調査(2002年米国)

Table IV. Benchmarking survey results of verification assessments from 16 pharmaceutical companies

Control Technology	Expected Range (ug/m <sup>3</sup> )
General Ventilation	>100, >10,000
LEV (elephant trunks)	>100-5000, 500-1000, >1000
Engineered LEV (enclosures)	>20, >30, 100-5000
Down-Flow Booths	1-20, 10-20, 300-500, 100-1000
Engineered Hoods	>20, 100-1000
Ventilated Enclosures	>1, 100-1000
FIBCs (w/o enclosures)	1, 1-20, <100, <200, 100-5000
FIBCs (w/ enclosures)	1-20, 25, 10-1000
Continuous Liners	1, 1-5, 10-100, 50-100, 100-1000
Split-Butterfly Valves	1, 1-10, 1-20, 10, 10-20
Isolators/Glove Boxes	0.01, <1, <1-10, <10
Barrier Isolators (filling)	0.1
Bag w/in bag	1, <10, 1-20
Charging Canisters	1-20
Direct Connections	10
Vertical Process Trains	1-20, 10

封じ込め性能が各社でバラバラ

ISPE Good Practice Guide  
「Assessing The Particulate Containment  
Performance of Pharmaceutical Equipment」



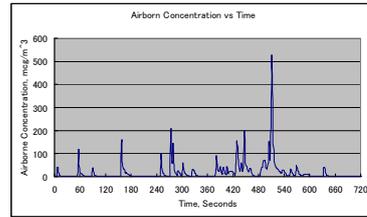
## 定量的検証と評価



浮遊粉塵のフィルター捕集



粉塵計(経時変化の把握)



## 定量的検証と評価



定流量ポンプ(流量校正)



カセットヘッド



IOMヘッド

## 定量的検証と評価

- 純水で濡らしたスワブ布による拭き取り
- 捕捉量を化学分析により定量



## 非製品接触部の許容基準の例 (産業衛生の観点より)

- OEL (Occupational Exposure Limit)  
⇒ 平均許容暴露濃度(8時間/日、40時間/週)
  - STEL (Short-Term Exposure Limit)  
⇒ 最大許容暴露濃度(一般的には15分平均) $< OEL \times 5$
  - DEL (Design Exposure Limit)  
⇒ 通常  $OEL \times 20\%$
  - 付着量 (Wipe Sampling)  
⇒ 施設表面 100cm<sup>2</sup>当たり、ADI (Acceptable Daily Intake) 以下
- ※ 100cm<sup>2</sup>: 作業員の両手の面積を想定