

ISPE（国際製薬技術協会）では、ICH Q9（リスク管理）に基づき、医薬品製造における GMP 要件（患者に対するリスク）と産業衛生要件（作業員に対するリスク）のリスク管理に関する Baseline Guide、「Risk MaPP」（Risk Based Manufacture of Pharmaceutical Products）を作成しています。今回の講演に当たっては、高活性医薬品製造設備の構築に焦点を絞り「Risk MaPP」の内容を紹介しながら、リスクベースアプローチに基づく医薬品製造設備の構築について発表させていただきます。

以下に、Baseline Guide 「Risk MaPP」発行の経緯とその概要について、記載させていただきます。

<Risk MaPP 作成の経緯>

2005 年 11 月の ICH Q9 の合意（Step 4）を受けて、欧米では、リスク管理に基づく GMP 要件の見直しが進められています。そのなかで、EMEA は、クロスコンタミ対策や設備の専用化要件を ICH Q9 に基づき見直し、遅くとも本年度には、3.6、5.18、5.19 の記述を全面的に変更することを予定しています。

ISPE（国際製薬技術協会）では、医薬品製造を ICH Q9（リスク管理）に基づき検証するためのガイドラインを、業界関係者、行政当局（FDA、EMEA）が共同で作成することを提案し、FDA の賛同を得て、そのガイドラインの作成をおこなってきました。このガイドラインを、Risk MaPP (Risk Based Manufacture of Pharmaceutical Products) といいます。

<Risk MaPP の使命>

Risk MaPP の使命は以下の通りです。

「Risk-MaPP は、健康リスクに基づいた交叉汚染限界値、洗浄バリデーション限界値、及び、作業員の安全性限界値を設定し、これらの限界値を評価軸として、製品の品質（患者への安全）と作業員の安全を維持するための、ICH Q9 に則った科学的なリスクベースアプローチ（Scientific/Risk Based Approach）を提唱する。」

<Risk MaPP が提唱する主な内容>

ガイドラインの作成にあたり、従来の GMP で規定されてきた専用化要件についての議論があります。従来の GMP では、ペニシリン、ある種のβラクタム系抗生物質やある種のホルモン剤、ある種の細胞毒性を有する抗がん剤などは、専用の設備で製造することが規定され、或いは、要望されてきました。しかしながら、クロスコンタミのリスクは、それ以外の一般的な医薬品の多品目同時製剤設備でも存在するはずですし、本来、クロスコンタミ対策は、科学的根拠と、リスク分析（Risk=hazard×Exposure）によって設定されるべきものであるといえます。すなわち、専用化要件とは、医薬品の特性

(Hazard) と、その曝露の度合 (Exposure) との相乗効果を評価して判断される一つの手段に過ぎないと言うことです。液剤と粉末製剤では、クロスコンタミのリスクは違うはずなのに、抗がん剤だから何でも専用設備を強要すると言った議論は非科学的です。但し、こうした議論は、封じ込め技術やクローズド化技術が実用化された今だからこそ、はじめて可能となったものです。その一方で、専用施設 (棟) であれば、同種の製剤を従来どおりに同時製造しても良いということではなく、同じく、適当なリスク評価を実施することが求められるはずで

Risk MaPP では、以下の革新的な内容が記載されています。

- ・ 科学的リスク評価手法を取り入れながら、ICH Q9 のリスク評価手法を適用する。
 $Risk = Severity \times Probability$ (@ICH Q9) の基本理念を、 $Risk = hazard \times Exposure$ として展開しています。
- ・ 健康リスクに基づいた、交叉汚染の限界値を設定する。
すなわち、ADI (一日許容摂取量) や OEL (職業曝露限界値) の設定の重要性を強調しています。
- ・ 健康リスク許容値を基準とした洗浄バリデーションを提唱する。従来の 1/1000、LD50 基準、10ppm に対して、ADI 基準の残留許容値を提唱しています。
- ・ 洗浄手法に対するリスク評価手法を提唱し、品質工学における工程性能指数 (PpK) 用いた洗浄手法の評価手法を紹介しています。
- ・ 専用設備要件は、リスク評価手法に基づく検討の一つの結果に過ぎないことを、Logic Diagram、FMEA(Risk Management Tool) の適用を紹介しながら強調しています。

尚、Risk MaPP では、クロスコンタミ対策に代表される「患者に対するリスク」と「作業員に対するリスク」を区別して考えていくことになっています。FDA、EMEA 或いは、厚生労働省の食品医薬品局といった当局者は、前者の「患者に対するリスク」のみが所掌範囲ですが、医薬品産業における Baseline Guide である Risk Mapp では、後者の「作業員 (外部環境) に対するリスク」についても考えていくことになっています。

以上