

日米 EU 医薬品規制調和国際会議

ICH 調和ガイドライン

品質リスクマネジメント Q9(R1)

ドラフト版

2021/11/18 承認

パブリックコンサルテーション中

ICH プロセスのステップ 2 において、適切な ICH 専門家作業部会で合意されたコンセンサス原案の文章又はガイドラインが、ICH 組立により、各国又は地域の手順に従い、内部及び外部協議のために ICH 地域の規制当局に送付される。

Q9(R1)

履歴

Q9

コード	履歴	日付
Q9	運営委員会によるステップ4の承認とICH規制当局による取り込みが勧告された。	9/11/2005年

Q9(R1)

コード	履歴	日付
Q9(R1)	ステップ2においてICH総会代表者が承認し、意見募集用に公表(文書化 日/月/年)。	18/11/2021年

法律上の通知:本文書は著作権により保護されており、例外として、ICH のロゴを除き、使用、複製、他の著作物への組み込み、適応、修正、翻訳、または公認の下で配布されることがあります。ただし、本文書におけるICHの著作権が常に認められている場合は、この限りではありません。文書の改変、修正又は翻訳の場合には、変更が元の文書に対して行われたか又は元の文書に基づいて行われたかを明確に表示し、区画化し、又は他の方法で識別するために、合理的な措置を講じなければならない。原文書の改訂、修正または翻訳がICHにより承認または依頼されているといういかなる印象も避けなければならない。

本文書は、いかなる種類の保証もなく「そのまま」提供されるものである。いかなる場合においても、ICH又は原資料の著者は、文書の使用から生ずるいかなる請求、損害又はその他の責任に対して責任を負わない。

上記の許可事項は、第三者から提供された内容には適用されない。したがって、著作権が第三者に帰属する文書については、当該著作権者の複製許可を得なければならない。

ICH調和ガイドライン等 品質リスクマネジメント

Q9(R1)

ICH コンセンサスガイドライン

TABLE OF CONTENTS

1.	序文.....	1
2.	適用範囲.....	3
3.	品質リスクマネジメントの原則.....	3
4.	一般的な品質リスクマネジメントプロセス.....	3
4.1	責任.....	4
4.2	品質リスクマネジメントプロセスの開始.....	5
4.3	リスクアセスメント.....	6
4.4	リスクコントロール.....	7
4.5	リスクコミュニケーション.....	8
4.6	リスクレビュー.....	9
5.	リスクマネジメントの方法論.....	9
5.1	品質リスクマネジメントの形式.....	10
5.2	リスクに基づく意思決定.....	12
6.	企業及び規制当局の業務への品質リスクマネジメントの統合.....	14
7.	定義.....	17
8.	参照文献.....	20
	添付資料 I :品質リスクマネジメントの方法と手法.....	22
I.1	リスクマネジメントを促進する基本的な方法.....	22
I.2	欠陥モード影響解析(FMEA).....	23
I.3	欠陥モード影響致命度解析(FMECA).....	23
I.4	故障の木解析(FTA).....	24
I.5	ハザード分析と重要管理点(HACCP).....	24
I.6	潜在危険及び作動性の調査(HAZOP).....	25
I.7	予備的危険源分析(PHA).....	26

ICH Q9(R1)ガイドライン

I.8	リスクランキングとフィルタリング	26
I.9	支援統計手法	27
附属書 II:総合品質管理の一環としての品質リスク管理		27
II.1	統合された品質マネジメントの一環としての品質リスクマネジメント.....	28
II.2	規制当局の業務活動の一環としての品質リスクマネジメント	30
II.3	開発の一環としての品質リスクマネジメント	30
II.4	施設、設備、ユーティリティのための品質リスクマネジメント.....	31
II.5	資材管理の一環としての品質リスクマネジメント	33
II.6	生産の一環としての品質リスクマネジメント	34
II.7	試験検査室管理及び安定性試験の一環としての品質リスクマネジメント	34
II.8	包装及び表示の一環としての品質リスクマネジメント.....	35
II.9	サプライチェーン管理の一環としての品質リスクマネジメント	35

1 1. 序文

2 リスクマネジメントの原則は、金融、保険、労働安全、公衆衛生、医薬品安全性監視を含む
3 多くの産業活動や行政活動、及びこれらの企業を規制管轄する機関において有効に活用
4 されている。製薬の分野では、ICH Q9の原則とフレームワークは、本ガイドラインの支援資
5 料である公式なICHトレーニングマテリアルもあり、産業界及び規制当局が効果的な品質リ
6 スクマネジメントを実施する場合、これを強化する上で有用である。製薬企業においても品
7 質システムの重要性は認識されてきており、品質リスクマネジメントは、効果的な品質シス
8 テムにおける重要な構成要素であるということが明らかになりつつある。

9 一般に、リスクとは危害の発生する確率とそれが顕在化した場合の重大性の組み合わせ
10 であると認識されている。しかし、利害関係者ごとに認識している潜在的危害が異なってい
11 るかもしれず、またそれぞれの危害の発生に対し異なる確率を想定するかもしれず、ま
12 た、それぞれの危害に対し異なる重大性がもたらされると考えるかもしれないため、多様な
13 利害関係者の間でリスクマネジメントの適用について共通の認識を得ることは困難であ
14 る。さらに、主観性は、リスクマネジメントで実施する作業の有効性や下される決定の内容
15 に直接影響のある可能性がある。医薬品に関して言えば、患者、医療従事者、行政、企業
16 等多様な利害関係者が存在しているものの、品質及び(品質や製造上の問題により安定
17 供給のリスクが生じる場合)安定供給に対するリスクマネジメントを適用することにより患者
18 を保護することが最優先されるべきである。

19 医薬品及びその成分の製造や使用には、必然的に、ある程度のリスクが伴う。品質に関
20 するリスクは、その全体のリスクの一部である。医薬品の品質は、医薬品のライフサイク
21 ルを通じて、リスクに基づいた適切な意思決定に基づいて保証されるものであることを理
22 解することが重要である。これにより、医薬品の品質にとって重要な特性が維持され、安全
23 性と有効性が維持されるのである。

24 有効な品質リスクマネジメントのアプローチは、開発及び製造中に潜在する品質問題を特
25 定し、コントロールする予防的な手段を提供し、より高品質の医薬品を患者に提供すること
26 を可能とする。品質リスクマネジメントに対する積極的なアプローチは、継続的改善を促進
27 し、有効な医薬品品質システムを達成する上で戦略的に重要である。さらに品質リスクマ
28 ネジメントを実施することで、品質問題が生じた場合の意思決定を改善させることができ

29 る。開発段階では、品質リスクマネジメントは知識の蓄積の一部であり、リスクシナリオの
30 理解の一部である。これにより、商業生産段階で利用できる、適切なリスクコントロールと
31 は何かを技術移転の際に決定することが可能となる。関連して、知識を利用することによ
32 り、情報に立脚した、リスクに基づく決定が可能となる他、再評価や継続的改善を促進する
33 ことが可能になる。有効な品質リスクマネジメントにより、より良好な多くの情報に基づいた
34 タイムリーな決定を下すことがライフサイクルを通じて容易になる。これにより、企業に潜在
35 リスクする対応する能力や問題を回避する能力があることを規制当局に対して確信させう
36 ることになり、かつ、それが規制当局の薬事監視の範囲や厳格さに好影響を与えうる。

37 医薬品の製造・管理にデジタル化や新たな技術を用いる場合、ある種の課題が提起され
38 る可能性がある。ここで重要なことは、高度な製造工程・分析方法やデータ解析法、コンピ
39 ュータ化システムを設計する場合、あるいはこれらをバリデーションする、技術移転する場
40 合に、品質リスクマネジメントを適用することである。

41 本文書の目的は、より良い意思決定、より多くの情報による意思決定、遅滞のない意思決
42 定のために、品質リスクマネジメントの体系的なアプローチを提供することである。本文書
43 は、その他のICH品質文書とは独立しているものの、それらを支持し、また製薬企業と規制
44 当局において使われている既存の品質管理の実践、要求事項、基準、ガイドラインを補完
45 する基礎文書又は資料となる。特に品質リスクマネジメントの原則や手法についての手引
46 きとなり、その品質リスクマネジメントによって製薬企業と規制当局の両者が製品ライフサ
47 イクルにわたり、原薬及び製剤の品質に関して、リスクに基づくより有効で一貫した決定が
48 できるようになる。本文書により、現行の規制要件を越えた新たな要件を創出することは意
49 図していない。

50 品質リスクマネジメントの形式を理解することにより(下記の第 5 章参照)、より効率的に資
51 源を活用できる可能性がある。低リスクの問題には比較的少ない措置で対応し、これによ
52 り使えるようになった資源を、厳格で高いレベルの労力を要する、リスクの高い、複雑な問
53 題に利用できるようになる。また、形式を理解することは、リスクに基づく意思決定の基盤と
54 もなり得る。この場合、必要となる対応措置のレベルは、意思決定の重要度を反映するも
55 のとなり、更に、恐らく存在するであろう不確実性、複雑性、重要性のレベルも反映するこ
56 ととなると考えられる。

57 品質リスクマネジメントを適切に使用すれば、規制要件の遵守が容易になるが、製薬企業
58 が遵守すべき規制要件がなくなったり、企業と規制当局間の適切なコミュニケーションに置
59 き換わったりするものではない。品質リスクマネジメントは、公式のガイダンス及び/又は規
60 制に鑑みた場合に、許容できないと思われる行為を正当化する決定をするために使用す
61 べきではない。

62

63 2. 適用範囲

64 本ガイドラインは、医薬品品質の様々な側面に適用できる品質リスクマネジメントの原則及
65 び手法の具体例を示したものである。これらの側面には、原薬、製剤、生物由来医薬品及
66 びバイオテクノロジー応用医薬品(製剤、生物由来医薬品及びバイオテクノロジー応用医
67 薬品への原料、溶剤、添加剤、包装及び表示材料の使用を含む)のライフサイクル全般に
68 おける、開発、製造、配送、査察及び承認申請/審査が含まれる。

69

70 3. 品質リスクマネジメントの原則

71 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。

- 72 ● 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
73 結されるべきである(注::品質に対するリスクには、製品の安定供給に影響があり、
74 患者に危害が及ぶ可能性がある状況も含まれる)。また、
- 75 ● 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
76 度に相応すべきである。

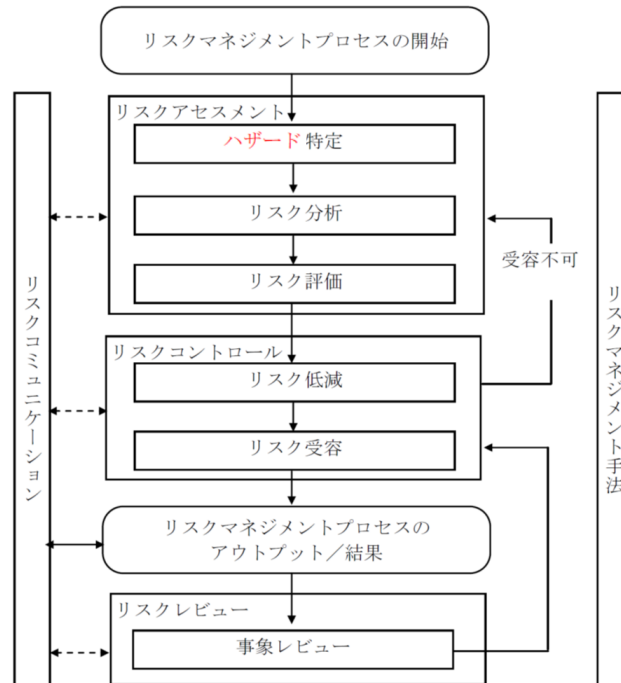
77

78 4. 一般的な品質リスクマネジメントプロセス

79 品質リスクマネジメントとは、医薬品の製品ライフサイクルにわたる品質に対するリスクの
80 アセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する系統だったプロセスであ
81 る。品質リスクマネジメントのモデルを図表(図1)に概説した。他のモデルを使用してもよ
82 い。図中の枠内の各要素のうち、強調すべきものは事例によって異なるかもしれないが、

83 確固としたプロセスでは、これら全ての要素が特定のリスクの程度に適切に対応したレベ
 84 ルで組み込まれるであろう。

85 図1:典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要



86

87 プロセスのどの時点でも意思決定が必要になる可能性があるため、図中には意思決定ノ
 88 ードが示されていない。これらの意思決定は、その決定を裏付ける情報に基づき、前のス
 89 テップに戻り更なる情報を求めたり、リスクモデルを調整したり、さらにはリスクマネジメント
 90 プロセスを終結することがあるかもしれない。(注)図1における「受容不可」とは、法規制上
 91 の問題だけでなく、リスクアセスメントプロセスに再度立ち戻ることも意味する。

92 **4.1 責任**

93 品質リスクマネジメントの活動は、常にではないが、通常複数の分野の専門家からなるチ
 94 ームが担当する。

95 チームを編成する場合には、品質リスクマネジメントプロセスに精通した者に加え、適切な
 96 分野の専門家(品質部門、事業開発、技術、規制、製造、営業・マーケティング、**サプライチ**
 97 **ェーン**、法務、統計、臨床等)が含まれるべきである。

98 主観性は、品質リスクマネジメントのプロセスのあらゆる段階に影響を及ぼす可能性がある
99 る。特に、ハザードの特定とその発生確率の推定、リスク低減の評価、品質リスクマネジメ
100 ントの対応の中でなされる決定の有効性などに影響が出る場合がある。主観性が品質リ
101 スクマネジメントに持ち込まれる可能性があるのは、リスクの評価方法に対する意見が異
102 なる場合や、ハザード・危害・リスクを様々な利害関係者がどう受け止めるかという点につ
103 いて意見が相違する場合である。また、貧弱な設計のリスクスコアリングツールを使用した
104 場合にも、主観性が入ることがある。主観性を品質リスクマネジメントの作業から完全に排
105 除することはできないが、バイアスに対処し、品質リスクマネジメントツールを適切に使用
106 し、関連するデータや知識の情報源を最大限に利用することでコントロールできる場合が
107 ある(ICH Q10、第II.E.1項参照)。

108 品質リスクマネジメントの作業に携わる者は全て、主観性が入り込むことがあることを認識
109 し、想定した上で、これに対処する必要がある。

110 **意思決定者は**

- 111 ● 組織内の様々な機能及び部門にわたる品質リスクマネジメントを調整する責任を負うべ
112 きであるとともに、
- 113 ● 品質リスクマネジメントプロセスを定義付け、展開し、レビューを行うとともに、適切な資
114 源の投入と知識の利用を確実に実施する責任を負うべきであり
- 115 ● 科学的に強固なリスクに基づく意思決定をするために、品質リスクマネジメントの作業に
116 主観性が入ることを確実にコントロールし、最小限に抑えるべきである。

117 4.2 品質リスクマネジメントプロセスの開始

118 品質リスクマネジメントは、リスクに関する科学に基づいた決定を調整、促進、改善するよ
119 うに設計された体系的なプロセスを含むべきである。品質リスクマネジメントプロセスを開
120 始、計画するために用いられたステップには、以下が考えられる。

- 121 ● 課題及び/又はリスクの可能性を特定する適切な仮定も含むリスクに関する質問を定義
122 すること。

123 • 当該リスクアセスメントに関連する潜在的なハザード、危害又は健康への影響に関する
124 背景情報及び/又はデータを集約すること。

125 • リーダーと必要な資源を明確にすること。

126 • リスクマネジメントプロセスの実施計画、成果物及び意思決定の適切な水準を明確にす
127 ること。

128 4.3 リスクアセスメント

129 「リスクアセスメント」は、(以下に定義するとおり)ハザードの特定及びこれらハザードへの
130 曝露に伴うリスクの分析及び評価から構成される。品質リスクアセスメントは明確に定義さ
131 れた問題点の記述又はリスクに関する質問により始まる。問題となるリスクが明確に定義
132 された時には、適切なリスクマネジメント手法(第5節の例を参照)及びこのリスクに関する
133 質問を取り扱うためにどのような情報が必要かがより速やかに特定できる。リスクアセスメ
134 ントの目的に対してリスクを明確に定義する一助として、以下の3つの基本的な質問が役
135 立つ場合が多い。

1361. 1. 何がうまくいかないかもしれないのか。

1372. 2. うまくいかない可能性はどれくらいか。

1383. 3. うまくいかなかった場合、どんな(重大性となるのか)。

139 「**ハザード特定**」とは、リスクに関する質問又は問題点の記述を参照しながらハザードを特
140 定するために体系的に情報を利用することである。情報には過去のデータ、論理的分析、
141 寄せられた意見、利害関係者の懸念等が含まれる。**ハザード**の特定とは、起こりうる結
142 果の特定を含めて「何がうまくいかないかもしれないのか」という質問を取り扱うことであ
143 る。これが、品質リスクマネジメントプロセスの次のステップの基礎となる。

144 「**リスク分析**」とは、特定されたハザードに関連するリスクの推定である。それは、危害が生
145 じる確率とその重大性を定性的又は定量的に結びつけるプロセスである。一部のリスクマ
146 ネジメント手法においては、危害を検出する能力(検出性)もリスク推定の因子に含まれる。

147 「リスク評価」では、特定、分析されたリスクを所定のリスク基準に従って比較する。リスク
148 評価では、前述の3つの基本的な質問全てに対する証拠の確実さを考慮する。

149 効果的なリスクアセスメントを実施するためには、(アセスメントの)結果の質を左右するの
150 でデータセットの頑健性が重要となる。仮定の検証や不確実性の妥当な根源を明らかにし
151 ておくことは、(アセスメントの)結果の信頼性を高める事及び/又は、その限界を明確にする
152 事に役立つ。不確実性は、(対象としている)プロセスに対する理解が不完全であることと、
153 (プロセスの)想定内外の変動の組み合わせから生じる。不確実性をもたらす典型的な原因
154 には、製剤科学と製造工程の理解との間の知識に関するギャップ、危害要因(工程の欠陥
155 モード、変動の要因等)、問題の検出確率が挙げられる。

156 リスクアセスメントの結果は、リスクの定量的な算定か、リスク範囲の定性的な表現のどち
157 らか一方である。リスクを定量的に表現する場合、発生の可能性は数値により表される。

158 一方、リスクは「高」「中」「低」等の定性的な記号を使って表現することもできるが、それら
159 の記号はできるだけ詳細に定義されるべきである。時として、リスクランキングにおいて、
160 更に明確に記述するために「リスクスコア」が用いられる。定量的なリスクアセスメントにお
161 いては、リスク算定は、一定のリスク発生環境における特定の(危害の)事象の起こりやす
162 さを示す。このように定量的なリスク算定では、一時に一つの特定の事象を算定するのに
163 有用である。一方、リスクマネジメントの手法によっては、相対リスクの測定手段を用いて
164 多様なレベルの重大性と確率を組み合わせ、相対リスクの総合的な推定を行うこともあ
165 る。リスクスコアプロセスの中間段階では、定量的なリスク算定が採用されることもある。

166 4.4 リスクコントロール

167 「リスクコントロール」には、リスクを低減及び/又は受容するための意思決定が含まれる。
168 リスクコントロールの目的はリスクを受容できるレベルまで減らすことである。リスクコント
169 ロールのための労力は当該リスクの重大性に比例すべきである。意思決定者は、リスクコン
170 トロールの最適なレベルを知るために費用便益分析等、異なる方法を使用することがあ
171 る。

172 リスクコントロールは以下のような質問に焦点を合わせることがある。

- 173 • リスクは受容レベルを超えているか

- 174 • リスクを低減、除去するために何が出来るか
- 175 • 利益、リスク、資源の間のバランスをどの程度にするのが良いか。
- 176 • 特定のリスクを制御した結果、新たなリスクが発生しないか

177 「リスク低減」では、品質に係るリスクが規定した(受容可能な)レベルを超えた場合(図1参
 178 照)の、そのリスクを低減又は回避するプロセスに着目する。リスク低減は、危害の重大性
 179 や発生の確率を軽減するための行為を含むことがある。リスクコントロール方策の一部とし
 180 てハザードや品質に係るリスクの検出性を改善するプロセスが用いられる場合もある。リス
 181 ク低減方策の実施により、新たなリスクがシステムの中に生じたり、既存の他のリスクの重
 182 大性が増加したりする場合がある。そのため、リスク低減のプロセスを実行した後は、可能
 183 性のあるリスクの変化を特定及び評価するためにリスクアセスメントに戻ることが妥当であ
 184 る場合がある。

185 「リスク受容」とはリスクを受容する意思決定である。リスク受容は、残留リスクを受容する
 186 ための形式に従った意思決定、又は残留リスクが明確になっていない場合には受動的な
 187 意思決定となることがある。ある種の危害に対しては、最良の品質リスクマネジメントを実
 188 践しても、完全にはリスクを取り除くことは出来ないかもしれない。このような状況下では、
 189 適切な品質リスクマネジメント方策が適用されており、品質に係るリスクは規定された(受容
 190 可能な)レベルまで低減されているということで合意に達するかもしれない。この(規定した)
 191 受容可能なレベルは多くの要因に依存しており、個別に決定されるべきである。

192 4.5 リスクコミュニケーション

193 「リスクコミュニケーション」とは、リスクとそのマネジメントに関する情報を、意思決定者と
 194 それ以外の人との間で共有することである。関係者はリスクマネジメントプロセスのどの段
 195 階においても情報共有ができる(図1、破線矢印参照)。リスクマネジメントプロセスのアウト
 196 プット/結果は適切に伝達され、かつ文書化されるべきである(図1、実線矢印参照)。コミュ
 197 ニケーションには、規制当局と企業間、企業と患者間、会社内、業界内、規制当局内等、
 198 様々な利害関係者間でのコミュニケーションが含まれることがある。情報の内容は、品質
 199 に対するリスクの有無、本質、形態、発生の確率、重大性、受容可能性、管理、対応、検出
 200 性、その他の側面等に関するかもしれない。コミュニケーションは、個別にかつ全てのリス

201 ク受容に対して実施される必要はない。企業と規制当局間において、品質リスクマネジメント
202 トの意思決定に関するコミュニケーションは、法規制やガイダンスに規定されているような
203 既存の方法を用いて実行されることがある。

204 4.6 リスクレビュー

205 リスクマネジメントは、品質マネジメントプロセスの継続的な一部のとすべきである。事象の
206 レビューや監視のための仕組みを働かせるべきである。

207 リスクマネジメントプロセスのアウトプット/結果は、新しい知見や経験に基づいて見直すべ
208 きである。一度、品質リスクマネジメントを開始した後は、もともとの品質リスクマネジメント
209 の決定を左右する恐れのある事象に対しては、そのリスクマネジメントプロセスを継続して
210 活用すべきである。なお、これら事象には計画されたもの(製品レビュー、査察、監査、変
211 更管理の結果等)も計画されていないもの(不良調査や回収で判明した根本原因等)も含ま
212 れる。見直す頻度はリスクの程度に応じるべきである。リスクレビューは、リスク受容決定
213 の再検討を含む場合もある(第4.4節参照)。

214

215 5. リスクマネジメントの方法論

216 品質リスクマネジメントは、意思決定に向けての科学的かつ実用的なアプローチを支援す
217 る。また、品質リスクマネジメントは、リスク発生の確率、重大性、及び場合によっては検出
218 性の評価において得られた最新の知識に基づいて品質リスクマネジメントプロセスの各段
219 階を遂行するために必要な、文書化された、透明かつ再現性のある方法を提供する。

220 従来、品質に係るリスクは、例えば、観察結果の集積や傾向、その他の情報等に基づい
221 た、形式にとらわれない様々な手段(経験的手法及び/又は内部的な手順等)により評価さ
222 れ、管理されてきた。このようなアプローチも、苦情対応や品質欠陥、逸脱、資源の有効活
223 用等といったトピックを支援しうる有用な情報を供給し続ける。

224 加えて、製薬企業及び規制当局は、一般的なリスクマネジメント手法及び/又は内部手順
225 (標準操作手順書等)を利用して、リスクの評価、管理を行うことができる。すべてを網羅し
226 ているわけではないが、下記にそのような手法を示す(詳細は付属書 I及び第8章を参
227 照)。

228 • リスクマネジメントを促進する基本的な方法(フローチャート、チェックシート等)

229 • 欠陥モード影響解析(FMEA);

230 • 欠陥モード影響致命度解(FMECA);

231 • 故障の木解析(FTA);

232 • ハザード分析と重要管理点(HACCP);

233 • 潜在危険及び作動性の調査(HAZOP);

234 • 予備的危険源分析(PHA);

235 • リスクランキングとフィルタリング

236 • 支援統計手法

237 これらの手法は原薬や製剤の品質に係る特定の領域に適用するのが望ましいかもしれな
238 い。また、品質リスクマネジメントの方法とそれを支援する統計的な手法は組み合わせて
239 使用する事ができる(確率論的リスクアセスメント等)。組み合わせて使うことで柔軟性が備
240 わり、それによって品質リスクマネジメント原則の適用が容易になる。

241 品質リスクマネジメントの厳密さや形式の程度は、利用できる知識の量を反映すべきであ
242 り、また対応する問題の複雑さ及び／又は重大性に比例すべきである。

243 5.1 品質リスクマネジメントの形式

244 品質リスクマネジメント形式は、二者択一的な概念(すなわち、正規／非正規といった)では
245 ない。リスクに基づく意思決定等、品質リスクマネジメントの作業を進める中では、さまざま
246 な程度の形式が適用される場合がある。このように、品質リスクマネジメントの形式とは、
247 低から高までの範囲を持つ連続的(またはスペクトラム)な概念であると考えられる。
248

249 ある品質リスクマネジメントの作業にどの程度の形式を適用すべきかを決定する際には、
250 特定の要因を考慮することもできる。これには、例えば、以下が含まれる:

251 • **不確実性:** 品質リスクマネジメントにおける「不確実性」という用語は、リスクに関する知
252 識の不足を意味する。リスク評価を受けている領域でどの程度 不確実なものがあるか
253 を知ることで、潜在的リスクを管理するためにどの程度の形式が必要となるかが分か
254 る。知識を得るために不可欠なことは、科学的な情報の取得・分析・保存・普及である。
255 これにより、品質リスクマネジメントとして何をすべきかを全て知ることができる。不確実
256 性は、効果的に知識管理をすることにより軽減できる可能性がある。知識管理を実施
257 すると、ライフサイクルを通じて、リスクに基づく決定をする際に、蓄積された新たな情報
258 (内部と外部の両方)を使用できるようになる。

259 • **重要性:** リスクに基づく決定がより重要であるほど、適用すべき形式の水準が高くなり、
260 それに伴う不確実性の程度を下げる必要がある。

261 • **複雑性:** プロセスまたは対象領域が品質リスクマネジメントの作業に対して複雑である
262 ほど、製品品質を保証するために適用すべき形式の程度が高くなる。

263 一般に、不確実性、重要性、複雑性の程度が高いほど、潜在的なリスクへの対応や、効果
264 的なリスクに基づく意思決定の基盤として、より厳格な品質リスクマネジメントのアプローチ
265 が必要となる。

266 品質リスクマネジメントを実施する際にどの程度の形式を適用すべきかを決定するための
267 全体的なアプローチを、品質システムの中で記載すること。品質リスクマネジメントプロセス
268 に使う形式のレベルを下げるための妥当性の根拠として、リソースが制約されていることを
269 用いるべきではない。どの程度の形式を要するかにかかわらず、リスクを頑健な方法で管
270 理することが、当該プロセスの目標である。リスクスコア、格付け、評価実績が、データや
271 適切な妥当性、理論的根拠に裏付けられている場合、このプロセスは根拠、科学、知識に
272 基づいて実施すべきである。

273 **高いレベルの形式の特徴と思われるものを以下に挙げる:**

274 • 品質リスクマネジメントプロセスの全て (リスクアセスメント、リスクコントロール、リスク評
275 価及びリスクコミュニケーション)を明確に実施し、プロセスの全ての側面を取り上げた独
276 立した品質リスクマネジメントレポート(又は関連文書)を(例えば品質システム内に)作成
277 し、文書化することがある。

- 278 ● 一般に知られている品質リスクマネジメントツール等を、プロセスの一部または全てに
279 使用する。
- 280 ● 品質リスクマネジメントを実施するために、部門横断的なチームを編成する。より高いレ
281 ベルの形式を進めるにあたり不可欠と思われるものとしては、品質リスクマネジメントの
282 教育訓練を受けたとり手をまとめ役に起用することがある。
- 283 ● **低いレベルの形式の特徴と思われるものを以下に挙げる:**
- 284
- 285 ● 品質リスクマネジメントプロセスの一部を、独立した作業としては対応しないものの、品
286 質システムのそれ以外の要素の中で対応する。当該要素に組み込まれているものとし
287 ては、リスクアセスメントやリスクコントロール等が考えられる。
- 288 ● 一般に知られている品質リスクマネジメントツール等を、プロセスの一部または全てに
289 使用しない場合がある。部門横断的なチームは必ずしも必要ない。
- 290 ● 独立した品質リスクマネジメント報告書を作成しない場合がある。品質リスクマネジメン
291 トプロセスの結果は、通常、品質システムの関連部分に記録する。

292 注: 上記のように、高いレベルの形式・低いレベルの形式の差は存在し、これを利用するこ
293 とができる。

294 5.2 リスクに基づく意思決定

295 全ての品質リスクマネジメントの作業には、本質的にリスクに基づく意思決定が必須であ
296 り、このような意思決定は、組織内で決定をする者にとって不可欠な基盤である。効果的な
297 リスクに基づく意思決定を開始するには、品質リスクマネジメントプロセスで適用する労力・
298 形式・記録化のレベルを決定することから始まる。品質リスクマネジメントのアウトプットとし
299 ては、どのようなハザードが存在するか、それらのハザードに関連するリスク、必要とされ
300 るリスクコントロール、リスクコントロール後の残存リスクが許容できるか否か、品質リスク
301 マネジメント活動とアウトプットのコミュニケーションとレビュー、を決定することが含まれる。

302 リスクに基づく意思決定のアプローチは有益である。当該アプローチにより、資源配分時
303 等、多くの分野で規制当局・製薬企業が情報に基づく決定をすることが促され、不確実な

304 部分に知識を利用して対応することが可能となるからである。また、このようなアプローチ
305 は、不確実なものがどこに残っているかを認識するのに役立ち、これにより、適切なリスク
306 コントロール(検出能の向上を含む)を特定し、それらの変動要因の理解を深め、不確実性
307 のレベルをさらに低下させることにもつながる。

308 全ての意思決定は知識の利用に依存しているため、ナレッジ管理に関するガイダンスにつ
309 いては ICH Q10 を参照のこと。リスクに基づく意思決定に用いられるデータの完全性を保
310 証することも重要である。

311 **リスクに基づく意思決定のアプローチ:**

312 リスクに基づく決定に用いるプロセスにはいくつかの種類がある。当該プロセスは、品質リ
313 スクマネジメントのプロセスに適用される形式をどのレベルにするかという点に直接関係し
314 ている(品質リスクマネジメントに用いる形式のガイダンスは、上記の 5.1 項を参照のこと)。
315 一般に、品質リスクマネジメントの形式のレベルが高いほど、リスクに基づく意思決定に
316 は、より高いレベルの体制が求められる。リスクに基づく意思決定のアプローチの体制に
317 は、様々なレベルのものがある。様々なレベルがある体制は、連続体(あるいは変動領域)
318 であると考えることができる。以下に、高度にシステム化されたプロセスとそうでないもの
319 の比較、およびリスクに基づく決定を行う際のルールに基づくプロセスについて記載する。:

320 ● リスクに基づく意思決定プロセスは、高度にシステム化されたものであり、既存の利用
321 可能な選択肢を厳格に分析した上で、意思決定を行う場合もあり得る。また、利用可能
322 な選択肢に関連する要因を詳細に検討することも、このプロセスには含まれる。このよう
323 なプロセスは、重要な決定を行う場合の他、不確実性及び/又は複雑性の程度が高い
324 場合に用いられることがある。

325 ● リスクに基づく意思決定のプロセスは、上記の場合以外は、高いシステムレベルとはな
326 らない。ここでは、より単純なアプローチで決定がなされ、ハザード、リスク、必要とされ
327 るリスクコントロールの評価には、主として既存の知識を利用する。また、そのようなプ
328 ロセスが用いられる場合としては、重要度の高い判断を行うが、不確実性及び/又は複
329 雑性の程度が低い場合がある。

330 ● また意思決定は、ルールに基づく(または標準化された)アプローチを用いる場合があ
331 り、そうした決定を下すためには新たなリスク評価を必要としない。これは、どのような決
332 定をしなければならないかを定めた SOP、方針または十分に理解された必要要件が設
333 定されている場合である。ここでは、そのような決定に係る規則(または限度値)が整備
334 されている場合が考えられ、過去に得られた関連するリスクの理解に基づいて意思決
335 定をすることもある。通常、こういった意思決定を行った場合、あらかじめ定められた措
336 置を実施する、あるいは予想される結果に落ち着くといった状況が導かれる。

337

338 6. 企業及び規制当局の業務への品質リスクマネジメントの統合

339 品質リスクマネジメントは、それが品質システムに統合されると、科学的根拠に基づく現実
340 的な意思決定を支援するプロセスとなる(付属書Ⅱを参照)。序文で概説したように、適切
341 に品質リスクマネジメントを使用したとしても、企業が遵守すべき規制要件が免除されるわ
342 けではない。しかしながら、有効な品質リスクマネジメントは、より多くの優れた情報に基づ
343 いた意思決定を促進し、企業が潜在的リスクへの対応能力があることを規制当局に対し
344 て、より確信をもって示す可能性もあり、それが規制当局の薬事監視の範囲及びレベルに
345 影響を与えるかもしれない。また、全ての関係者にとって、品質リスクマネジメントが、資源
346 の更なる有効利用を促進する可能性もある。

347 品質リスクマネジメントプロセスについて、企業の人員及び規制当局の職員の双方を訓練
348 することで、意思決定プロセスの理解を更に深めることができ、かつ品質リスクマネジメント
349 の成果への信頼度を高める。

350 品質リスクマネジメントは、現行の業務に組み込まれるべきであり、かつ適切に文書化され
351 るべきである。製造やサプライチェーンが多様化しても、製品の安定供給は実現可能であ
352 るが、一方、サプライチェーンがますます複雑化することにより相互依存が発生し、サプラ
353 イチェーンの頑健性に影響を及ぼす体系的な品質／製造リスクにつながる場合がありえ
354 る。品質リスクマネジメントを適用することにより、これらのリスクを事前に軽減することがで
355 き、また、製品の安定供給のための予防措置とは何かについても、品質リスクマネジメント
356 により特定することができる。

357 付属書Ⅱにおいては、品質リスクマネジメントプロセスの使用が種々の医薬品関連業務に
358 利用される可能性のある情報を提供しうる事例を示している。これらの事例は、単に例示
359 を目的とするものであり、厳密な、又は完全なリストと見なすべきではない。また、現行の
360 規制要件を越えた新たな要件の創出も意図していない。

361 企業及び規制当局双方の業務における事例(付属書Ⅱ参照)

362 • 品質マネジメント

363 企業の業務における事例(付属書Ⅱ参照)

364 • 開発;

365 • 施設、設備、ユーティリティ;

366 • 原材料の管理;

367 • 生産;

368 • 試験室の管理及び安定性試験

369 • 包装・表示;

370 • サプライチェーンの管理

371 規制当局の業務における事例(付属書Ⅱ参照)

372 • 査察業務及び審査業務

373 規制当局の決定は今後も地域ごとになされるとはいえ、品質リスクマネジメントの原則の
374 共通の理解及び適用は、相互の信頼を高め、規制当局をまたがっても、同じ情報に基づい
375 て、より一貫した決定がなされるようになる可能性がある。品質リスクマネジメントの実務を
376 統一し、支援するための方針やガイドラインを発展させていく上で、このような協力体制は
377 重要かもしれない。

378 製品の安定供給リスクに対応する上での品質リスクマネジメントの役割

379 GMP(医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準)不適合等の品質／製造上の問題は、
380 たびたび製品の安定供給上の問題(欠品等)の原因になっている。患者の利益は、リスク
381 に基づいた欠品防止策・軽減策によりなされるものであり、これらの措置より、複雑化した
382 サプライチェーンに事前策を講じ、必要な医薬品の安定供給確保につなげることができる。
383 有効な医薬品品質システムは、サプライチェーンの頑健性と持続可能な GMP 遵守の両方
384 の推進力となるものである。また、品質システムでは、品質リスクマネジメントと知識管理を
385 利用して、警告が早期に発せられる体制を構築することができ、当該警告体制を敷くことで、
386 製薬企業やその外部パートナーで進行する品質／製造上のリスクに対し、効果的に監視・
387 対応することが可能となる。医薬品の欠品を防止・軽減するためのリスクに基づく対応形式
388 は様々である(第 5 章参照)。供給の信頼性、ひいては製品の安定供給に影響を及ぼしう
389 る要因には、以下のものがある:

390 **製造工程の変動と管理できた状態(内部・外部):**

391 工程が過度の変動(例えば、工程ドリフト、不均一性)を示す場合、製造能力の差異を生み、
392 不測の結果をもたらす。品質や迅速な対応、出来高・収率に悪影響を及ぼし、結果的に安
393 定供給に影響を及ぼす可能性がある。品質リスクマネジメントに基づき設計されたモニタリ
394 ングシステムでは、管理できた状態からの逸脱や製造工程の不備を検出することができ、
395 根本原因の調査が可能となる。

396 **製造施設:**

397 堅牢な施設インフラは、信頼できる供給体制確保につながる。当該インフラには、製造・包
398 装工程に使用する適切な機器や優れた設計の設備等がある。堅牢性が影響を受ける要
399 因には複数のものがあるが、例えば、施設の老朽化、保守の不備、あるいは人為的ミスの
400 影響を受けやすい作業設計等がある。供給上のリスクを下げるには、これらの要因に対応
401 する他、デジタル化、自動化、アイソレーション技術等の最新技術を利用することでも可能
402 である。

403 **外部委託業務と供給業者の管理監督:**

404 品質システムガバナンスの一環として、サプライチェーンのパートナーが妥当であることを
405 製品ライフサイクルを通して保証する。外部委託業者および資材供給業者を承認・監督す

406 る場合、サプライチェーンパートナーのパフォーマンスに対するリスク評価や効果的な知識
407 管理、効果的なモニタリング戦略が手引きとなる。製造業者との連携体制は、適切なコミュ
408 ニケーション・協力のメカニズムにより強化される。供給される製品の品質・安全性や提供
409 されるサービスにかなりの変動が認められた場合、照査・モニタリングを強化することも妥
410 当な方法である。(ICH Q10 の第 2.7 項を参照)。場合によっては、業務を実行する新しいサ
411 プライチェーン上の企業(例えば、事前に適格性を確認したバックアップオプション)を指定
412 する必要がある場合もある。

413

414 7. 定義

415 意思決定者:

416 適切かつタイムリーな品質リスクマネジメントに関する決定を行う能力及び権限を有する人
417 又は人々。

418 検出性:

419 ハザードの存在、出現、事実を発見又は決定する能力

420 危害:

421 健康への被害。製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含む。

422 ハザード:

423 危害の潜在的な原因(ISO/IEC Guide 51)。

424 ハザードの特定:

425 リスクへの質問又は問題の説明に基づき、潜在的な危害の原因(ハザード)を特定するた
426 めの情報を体系的に使用すること。

427 製品のライフサイクル:

428 開発初期から販売を経て製造販売中止に至るまでの製品ライフサイクルの全過程。

429 **品質:**

430 製品、システム、又は工程に係る本質的性質の組み合わせが要求事項を満たすレベル
431 (ICH Q6Aにおける原薬及び製剤の『品質』に関する定義参照)。

432 **品質リスクマネジメント**

433 製品ライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロ
434 ール、コミュニケーション、レビューからなる体系的なプロセス。

435 **品質システム:**

436 品質方針を実行し、品質目標の達成を保証するあらゆるシステムの総称。

437 **要求条件:**

438 患者やその代表(医療従事者、規制当局、国会議員等)により明確化された又は暗黙のニ
439 ーズ又は期待値。本文書においての要求事項とは、法令上、立法上、あるいは規制上の
440 要求事項のみならず、上記のようなニーズ及び期待を含むものとする。

441 **リスク:**

442 危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ (ISO/IEC Guide 51)。

443 **リスクの受容:**

444 リスクを受容する意思決定 (ISO Guide 73)。

445 **リスク分析:**

446 特定されたハザードに関連するリスクの推定

447 **リスクアセスメント:**

448 リスクマネジメントプロセスの中で、リスクに係わる決定を支持する情報を整理する系統だ
449 ったプロセス。ハザードの特定、及びそれらハザードに伴うリスクの分析と評価から成る。

450 **リスクに基づく意思決定:**

451 意思決定に関連するリスクについての知識と、リスクが容認できるレベルにあるかどうかを
452 考慮するアプローチまたはプロセス。

453 **リスクコミュニケーション:**

454 リスク及びリスクマネジメントの情報を意思決定者及び他の利害関係者の間で共有するこ
455 と。

456 **リスクコントロール:**

457 リスクマネジメントの意思決定を実施するアクション (ISO Guide 73)。

458 **リスク評価:**

459 リスクの重大性を決めるため、定量的又は定性的な基準を用い、予測されるリスクを一定
460 のリスク基準と比較すること。

461 **リスクマネジメント**

462 リスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューの各作業に対し、品質マ
463 ネジメントの方針、手順、実施を系統立てて適用すること。

464 **リスク低減**

465 危害の発生の確率及びその危害の重大性を低減するための行動。

466 **リスクレビュー**

467 リスクに係る新しい知見や経験を (適切ならば) 考慮して、リスクマネジメントプロセスのア
468 ウトプット／結果を見直し、監視すること。

469 **重大性**

470 ハザードから生じうる結果の大きさ。

471 **利害関係者**

472 リスクに影響を与え、リスクの影響を受け、又はリスクの影響を受けると認識する個人、グ
473 ループ又は組織。意思決定者もまた利害関係者である場合がある。本ガイドラインの目的
474 においては、主要な利害関係者とは、患者、医療従事者、規制当局、企業を指す。

475 **傾向**

476 変動の方向又は変化率を参照する統計用語。

477

478 **8. 参照文献**

479 1. ICH Q8 Pharmaceutical Development.

480 2. [ICH Q10 Pharmaceutical Quality System.](#)

481 3. ISO/IEC Guide 73:2002 – Risk Management – Vocabulary – Guidelines for use in
482 Standards.

483 4. ISO/IEC Guide 51:~~1999~~[2014](#) – Safety Aspects – Guideline for their inclusion in
484 standards.

485 5. IEC 61025 – Fault Tree Analysis (FTA).

486 6. IEC 60812:[2018](#) ~~Analysis Techniques for system reliability~~—~~Procedures for f~~Failure
487 modes and effects analysis (FMEA [and FMECA](#)).

488 7. IEC 61882:[2016](#) – Hazard [and](#) operability Analysis [studies](#) (HAZOP [studies](#)) –
489 [Application guide.](#)

490 8. ~~Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003~~
491 ~~Dyadem Press, ISBN 0849319102.~~

492 9. ~~The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard~~
493 ~~1996, ISBN 0527763209.~~

ICH Q9(R1)ガイドライン

- 494 10. ISO 14971:2000 ~~2000~~ [2019 – Medical devices](#) –Application of risk management to medical
495 devices.
- 496 11. ISO 7870-1:1993 ~~1993~~ [2019](#) – Control Charts
- 497 12. ISO 7871:1997 ~~1997~~ [7870-4:2021](#)– Cumulative Sum Charts.
- 498 13. ISO 7966:1993 ~~1993~~ [7870-3:2020](#) – Acceptance Control Charts.
- 499 14. ISO 8258:1991 ~~1991~~ [7870-2:2013](#) – Shewhart Control Charts.
- 500 15. WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 Application of Hazard Analysis
501 and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.
- 502 16. What is Total Quality Control?; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Translated by
503 David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.
- 504 17. Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003,
505 D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.
- 506 18. Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN
507 1928593739.
- 508 19. [Parenteral Drug Association. Technical Report No. 54 Implementation of quality risk
509 management for pharmaceutical and biotechnology manufacturing operations. 2012.](#)
- 510 20. [Parenteral Drug Association. Points to consider for aging facilities. 2017.](#)
- 511 21. [Parenteral Drug Association. Technical Report No. 68. Risk-based approach for
512 prevention and management of drug shortages. 2014.](#)
- 513 22. [International Society for Pharmaceutical Engineering. Report on the ISPE Drug
514 shortages survey. 2013.](#)
- 515 23. [International Society for Pharmaceutical Engineering. Drug shortages prevention
516 plan. 2014.](#)

517 24. Tabersky D, Woelfle M, Ruess J, Brem S, Brombacher S. Recent regulatory trends
518 in pharmaceutical manufacturing and their impact on the industry. CHIMIA, 2018;72(3):146–
519 150.

520 25. O’Donnell K, Tobin D, Butler S, Haddad G, Kelleher D. Understanding the concept
521 of formality in quality risk management. J. Valid. Technol, 2020 Jun; 26(3).

522

523 添付資料 I :品質リスクマネジメントの方法と手法

524 本付属書の目的は、企業と規制当局双方が品質リスクマネジメントに用いる、いくつかの
525 主要な手法の概要と参照文献を示すことである。参照文献はある特定の手法についての
526 知識を深め、より詳しく知るための参考として示されている。ただし、これは完全なリストで
527 はない。どのような手法若しくは手法群であっても、品質リスクマネジメントプロセスが使用
528 される全ての状況に適用できるものではないということに留意することが重要である

529 高度な形式を要する品質のリスクマネジメントの対応方法やツールを用いることは、必ずし
530 も適切ではなく、必ずしも必要でもない。手数をさほど要しない品質のリスクマネジメントの
531 方法やツールを使用することも容認できると考えることができる。品質リスクマネジメントの
532 形式を構成するものに関するガイダンスについては第5章を参照のこと。

533 I.1 リスクマネジメントを促進する基本的な方法

534 データを系統づけ、意思決定を容易にすることにより、リスクマネジメントを構築するために
535 通常使われる簡単な技法としては以下のものがある。

- 536 • フローチャート;
- 537 • チェックシート;
- 538 • プロセスマッピング;
- 539 • 特性要因図(石川ダイアグラム、又は魚の骨図とも呼ばれる)

540 **I.2 欠陥モード影響解析(FMEA)**

541 FMEA(IEC 60812参照)は、プロセスやプロセスが結果及び／又は製品性能に与えそうな影
542 響に関して、潜在的な欠陥モードの評価を行う手法である。いったん欠陥モードが確定さ
543 れれば、リスク低減を用いて、潜在的な欠陥を除外、阻止、低減、抑制することができる。
544 FMEAは製品とプロセスの理解に依存する。FMEAは複雑なプロセスの解析を可能な段階
545 まで系統的に細分化する。FMEAは重要な欠陥モードや、これらの欠陥を生ずる因子や、
546 欠陥から生じうる影響を要約するための有力な手法である。

547 **適用分野**

548 FMEAは、リスクの優先順位付けや、リスクコントロール措置の有効性の監視に用いること
549 ができる。

550 FMEAは設備や施設に適用でき、また、製造作業やその製品又はプロセスへの影響を解
551 析するのに用いる。FMEAは、システムの脆弱性を生じさせるシステム内の因子/作業を
552 特定する。FMEAのアウトプット/結果は、設計の基礎として、又は更なる分析のため、若し
553 くは資源配分の手引きに用いることができる。

554 **I.3 欠陥モード影響致命度解析(FMECA)**

555 FMEAは、その結末の重大性の程度や個々の結末の発生確率、その検出性についての調
556 査を更に取り込むことにより、欠陥モード影響致命度解析になりうる(FMECA; IEC 60812参
557 照)。このような解析を行うためには、製品又はプロセスの仕様が確立されているべきであ
558 る。FMECAにより、リスクを最小限にするためにはどこに追加の予防措置をするのが適切
559 かを特定することができる。

560 **適用分野**

561 製薬企業においては、FMECAは主に製造工程に関係する欠陥やリスクに対して適用され
562 るべきであるものの、この適用に限定されているわけではない。FMECAのアウトプットは、
563 各々の欠陥モードに対する相対的なリスクの「点数化」であり、相対的なリスクを基にモー
564 ドをランク付けするのに用いられる。

565 **I.4 故障の木解析(FTA)**

566 FTA(IEC 61025参照)手法は製品やプロセスの機能性の欠陥を推定するアプローチであ
567 る。この手法はシステム(又はサブシステム)欠陥を一つずつ評価するが、原因の関連を明
568 らかにすることで欠陥の複数の原因を組み合わせることができる。結果は、故障モードを
569 樹状図にして表現される。樹状図上のそれぞれのレベルで、故障モードの組み合わせが
570 論理記号(「AND」「OR」等)とともに記述される。FTAは、原因因子を特定する専門家のプロ
571 セスの理解度に依存する。

572 **適用分野**

573 FTAは、欠陥の根本原因への道筋の確立に使用することができる。FTAは苦情や逸脱の
574 調査において、根本原因を完全に理解するとともに、改善策が問題を完全に解決し、かつ
575 他の問題を誘起しないことを保証する目的で(すなわちある問題の解決が別の問題を引き
576 起こすことも考えられるため)使用できる。故障の木解析は複数の要因が与えられた課題
577 にどのように影響しているかを評価する効果的な手法である。FTAのアウトプットには、欠
578 陥モードの視覚的表現が含まれる。それはリスクアセスメント及びモニタリングプログラム
579 開発の両方に有用である。

580 **I.5 ハザード分析と重要管理点(HACCP)**

581 HACCPは、製品品質、信頼性、安全性を保証するための系統的、予見のかつ予防的手法
582 である(WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7 を参照)。HACCPは、製品の
583 設計、開発、製造、使用に起因するリスク、又はハザードが及ぼす好ましくない結果を解
584 析、評価、防止抑制するために技術的かつ科学的な原則を適用する構造的なアプローチ
585 である。

586 HACCPは、以下の7段階から構成される。

- 587 (1) プロセスの各段階におけるハザード分析の実施と防止手段の明確化
- 588 (2) 重要管理点の決定
- 589 (3) 重要管理限界の設定

- 590 (4) 重要管理点のモニタリング方法の設定
- 591 (5) モニタリングの結果、重要管理点が管理されていない状態にあることを示した時に
592 取られるべき改善措置の設定
- 593 (6) HACCPシステムが有効に機能していることを検証するためのシステムの設定
- 594 (7) 記録の維持管理システムの確立

595 **適用分野**

596 HACCPは物理的、化学的、生物学的ハザード(微生物汚染を含む)に関係するリスクを特
597 定及び運営管理するために用いられうる。HACCPは、重要管理点の特定を支援するため
598 に、製品やプロセスが十分に包括的に理解されている場合に最も有用である。HACCP分
599 析のアウトプットは製造工程やその他のライフサイクルの各段階における重要点のモニタ
600 リングを容易にするリスクマネジメント情報である。

601 **I.6 潜在危険及び作動性の調査(HAZOP)**

602 HAZOP(IEC 61882参照)は、リスク事象は設計や操作の意図から逸脱することが原因であ
603 るということを前提とする理論に基づく。いわゆる「指針用語」を使ってハザードを特定する
604 系統立ったブレインストーミング技術である。「指針用語」(「No」「More」「Other Than」「Part
605 of」等)は、通常使用や設計意図からの潜在的な逸脱を特定するのに役立つ関連パラメー
606 タ(汚染、温度等)に適用される。HAZOPではプロセス又は製品の設計およびその適用に
607 精通する専門家のチームがしばしば必要になる。

608 **適用分野**

609 HAZOPは、原薬及び製剤の製造工程(外部委託生産、製剤及び上流の納入業者を含む)、
610 設備、施設に適用することができる。製薬企業では、主としてプロセスの安全ハザード評価
611 のために使われてきた。HACCP同様、HAZOP分析のアウトプットはリスクマネジメントのた
612 めの重要操作の一覧である。この一覧によって製造工程における重要管理点の通常モニ
613 タリングが容易になる。

614 I.7 予備的危険源分析(PHA)

615 PHAは、所与の活動、施設、製品又はシステムに対して、将来のハザード、危険な状態及
616 び危害を引き起こしうるような事象を特定する時やそれらの発生確率を推定する時に、ハ
617 ザード又は欠陥についてこれまでに得られている経験又は知識を適用する分析手法であ
618 る。この手法は、1)そのリスク事象が発生する可能性の特定、2)発生した場合の傷害や、
619 健康への被害の程度の定性的な評価、3)重大性と発生の可能性との組み合わせによる当
620 該ハザードの相対的な順位付け、4)可能な改善措置の特定、の4項目から構成されてい
621 る。

622 適用分野

623 PHAは、より明確な技法が使えない事情がある際に、既存のシステムの解析やハザードを
624 優先付けする場合に有用であろう。この手法は製品、プロセス、施設設計に使われ、また、
625 一般的な製品のタイプ、次に製品クラス、そして最後に特定の製品の順にハザードの種類
626 を評価する場合にも有用である。PHAは開発プロジェクトの初期段階で、設計の詳細や操
627 作手順について情報がほとんどない場合に最も一般的に用いられる。従って、しばしば詳
628 細な検討を行うために先駆的に行われる。主として、PHAで特定されたハザードは、この節
629 で述べる他のリスクマネジメント手法等により、さらに評価される。

630 I.8 リスクランキングとフィルタリング

631 リスクランキングとフィルタリングは、リスクを比較し、ランク付けする手法である。複雑なシ
632 ステムのリスクランキングには、典型的に、個々のリスクについての複数の多様な定量的
633 的、定性的な因子の算定が必要である。この手法は、リスクに関する基本的な質問を、そ
634 のリスクに含まれる因子を把握するのに必要なだけ多くの要素に分解する過程を含む。こ
635 れらの因子は一つの相対的なリスク点数にまとめられ、その点数がリスクのランキングに
636 用いられる。「フィルター」は重み付け係数、又はリスク点数に対する切捨ての形で用いら
637 れ、マネジメントや方針決定に対しリスクランキングを行うときの尺度調整に用いられる。

638 適用分野

639 リスクランキングとフィルタリングは規制当局や企業によって、査察/監査を行うときに製造
640 所の優先順位付けとして用いることができる。リスクランキングの方法は、リスクの組み合

641 わせや管理されるべき潜在的リスク結果が多様であり、かつ単独の手法を使っての比較
642 が困難な場合に特に役立つ。リスクランキングは、管理者が同じ組織の枠組みの中で定
643 量的なリスク評価と定性的なリスク評価の両方を行う必要がある場合にも有用である。

644 **I.9 支援統計手法**

645 統計手法の使用によって、品質リスクマネジメントの実施が容易になる。また、有効なデー
646 タアセスメントの実施やそれぞれのデータセットの重要性の判断ができるようになるのととも
647 に、より信頼性の高い意思決定を促進することができる。製薬企業で一般に使われる主要
648 な統計手法の一覧を下記に示す。

649 ・管理図

650 (例)

651 - 受容管理図(ISO 7966参照)

652 - 算術平均及び警告値を有する管理図(ISO 7873参照)

653 - 累積図(ISO 7871参照)

654 - シューハート管理図(ISO 8258参照)

655 - 加重移動平均

656 ・実験計画法(DOE)

657 ・ヒストグラム

658 ・パレート図

659 ・工程能力分析

660 **附属書 II:総合品質管理の一環としての品質リスク管理**

661 本附属書は、企業と規制当局双方が、品質リスクマネジメントの原則と手法を使用すると考えられ
662 る例を確認することを意図している。しかしながら、どの個別のリスクマネジメント手法を選択するか
663 は具体的な事象やそれを取り巻く状況に完全に依存する。

664 以下の例は実例を示すために提示され、品質リスクマネジメントが使用されると考えられるものを
665 提案している。この付属書により、現行の規制要件を越えた新たな要件の創出を意図するもので
666 はない。

667 II.1 統合された品質マネジメントの一環としての品質リスクマネジメント

668 文書化

669 現行の法的要求事項の解釈と適用についてレビューする。

670 必要事項を決定する、及び／又は標準操作手順書、指針等の内容を発展させる。

671 訓練及び教育

672 担当者の学歴、経験、作業習慣、及び以前受けた訓練の定期的な評価(効果測定等)に基
673 づく初期及び／又は継続訓練の適切さを決定する。

674 製品の品質に悪影響を及ぼすことなく、従業員が確実な操作を行えるようにするための訓
675 練、経験、資格、身体的能力を明確化する。

676 品質不良

677 品質欠陥の疑いのあるもの、苦情、傾向、逸脱、原因調査、規格外試験値等から、潜在的
678 に品質に影響を及ぼすと思われる事項を特定、評価、コミュニケーションするための基礎を
679 提供する。

680 規制当局と共同し、リスクコミュニケーションを推進して重大な製品欠陥問題を解決するた
681 めの適切な行動を決定する(回収等)。

682 監査/検査

683 以下の因子を考慮に入れ、内部、外部を問わず、監査の頻度と範囲を定める。

684 ・既存の法的要求事項

685 ・その企業又は施設の過去の総合的な法令遵守の状況

686 ・企業の品質リスクマネジメント活動の頑健性

687 ・工場の複雑さ

688 ・製造工程の複雑さ

689 ・製品とその治療上の重大性の複雑さ

690 ・不良品の数と重大さ(回収等)

691 ・これまでの監査／査察の結果

692 ・建物、装置、工程、主担当者の大きな変更

693 ・製品の製造の経験(生産頻度、量、バッチ数等)

694 ・監督をする公的な試験所での検査結果

695 **定期的レビュー**

696 製品品質の照査の中で、データの経時的結果を選び、評価、解釈する。

697 モニターした(再バリデーションやサンプリング方法変更のための評価の元となる)データを
698 判断する。

699 **変更マネジメント／変更管理**

700 製剤開発研究と製造の過程で蓄積された知識や情報に基づいた変更を運用管理する。

701 その変更が最終製品の安定供給に及ぼす影響を評価する。

702 施設、装置、材料、製造工程の変更や、技術移転が製品品質に及ぼす影響を評価する。

703 変更の実施に先立って行われるべき適切な対応策(追加試験、(再)適格性評価、(再)バリ
704 デーション、規制当局とのコミュニケーション等)を決める。

705 **継続的改善**

706 製品ライフサイクルを通じて、各プロセスにおける継続的な改善を促進する。

707 **II.2 規制当局の業務活動の一環としての品質リスクマネジメント**

708 **査察・審査業務**

709 例えば査察の計画及び頻度、査察及び審査の程度等に対応する資源(人員等)を配置す
710 る事で支援する(付属書 II.1「監査／査察」の項を参照)。

711 例えば品質欠陥、回収の可能性、査察での所見等が持つ重大さを評価する。

712 査察後の規制当局の事後処理の種類や妥当性を定める。

713 企業から提出された製剤開発情報を含む情報を評価する。

714 提案された承認変更や変更による影響を評価する。

715 リスクがどのように制御されうるのか、又は制御されているかについて(パラメトリックリリー
716 スやプロセス解析工学(PAT)等)の理解を深める目的で査察官と審査官との間で伝達・連
717 携を取るべきリスクを特定する。

718 **II.3 開発の一環としての品質リスクマネジメント**

719 高品質の製品と求められる特性を備えた製品を一貫して供給することのできる製造工程を
720 設計する(ICH Q8参照)。

721 幅広い物質特性(例えば、粒度分布、水分含量、流動特性等)、製造法の選択肢、及び製
722 造工程のパラメータに対する製品挙動に関する知識を深める。

723 原材料、溶媒、原薬の出発原料、原薬、添加剤、包装材料の重要な特性を評価する。

724 適切な規格を確立し、重要工程パラメータを特定し、工程管理を確立する。(例えば、品質
725 特性が持つ臨床的重大性及び製造工程における当該品質特性を管理する能力に係わる
726 製剤開発研究からの情報を用いる)

727 品質特性の変動を抑制する。

728 ● 製品や材料の不良の低減

729 ● 製造時の不良の低減

730 スケールアップや技術移転に関連した追加検討項目（生物学的同等性、安定性等）の必要
731 性を評価する。

732 「デザインスペース」の概念を活用する（ICH:Q8参照）。

733 **II.4 施設、設備、ユーティリティのための品質リスクマネジメント**

734 **施設/設備の設計**

735 建物や施設を設計する際、適切な管理区域を定める。

736 （例）

737 ・物と人の動線

738 ・汚染の最小化

739 ・防虫管理方法

740 ・混同の防止

741 ・開放系装置か閉鎖系装置か

742 ・クリーンルームかアイソレータ技術か

743 ・専用又は分離された施設／設備か

744 等。

745 製品に直接接触する装置や容器類の適切な材質を決める（例えばステンレススチールの
746 種類、ガスケット、潤滑剤の選定）。

747 適切なユーティリティを決める（例えば蒸気、ガス、電力源、圧縮空気、空調システム
748 （HVAC）、水）。

749 関係する設備に対して、予防保全のための適切なメンテナンス方法を決める（例えば必要
750 な予備部品の在庫）。

751 **施設の衛生についての側面**

752 製品を化学的、微生物的、物理的ハザード等を含む作業環境起因のハザードから守る(例
753 えば適切な作業着と更衣、衛生的配慮)。

754 製造中の製品に関連するハザードが起こる環境(例えば作業員や、交差汚染の可能性)と
755 なることを防ぐ。

756 **施設/設備/ユーティリティの適格性確認**

757 施設、建物、製造設備及び／又は試験機器に対する適格性確認の範囲と程度を定める
758 (正しいキャリブレーション方法を含む)。

759

760 **設備の洗浄及び環境管理**

761 使用目的に応じて、取り組み方法及び意思決定を区別する(複数製品対応設備に対して
762 専用設備、バッチ生産に対して連続生産等)。

763 洗浄バリデーシヨンの規定された残存許容量を決める。

764 **キャリブレーション/予防保全**

765 適切なキャリブレーション及びメンテナンスの日程を決める。

766 **コンピューターシステム及びコンピューター制御された装置**

767 コンピューターのハード及びソフトウェアの設計を選択する(例えばモジュール化、構造化プロ
768 グラミング、不具合への許容度合い)。

769 バリデーシヨンの範囲を決める。

770 (例)

771 ・重要な性能パラメータの特定

772 ・要求性能及び設計の選択

773 ・プログラミングコードの見直し

774 ・テスト範囲とテスト方法

775 ・電子記録と電子署名の信頼性

776 等。

777 **II.5 資材管理の一環としての品質リスクマネジメント**

778 **供給業者と受託製造業者の査定や評価**

779 供給業者や受託製造業者の包括的な評価をする(例えば監査、供給業者との品質協定
780 書)。

781 **出発原料**

782 出発原料の変動に関して起こりうる差異や、想定される品質に係るリスクを評価する(例
783 えば経年、合成経路)。

784 **原材料の使用**

785 隔離保管中の原料の使用が適切であるかどうかの決定を行う(例えば製造所内で更に製
786 造を行う際)。

787 再加工、再処理、返品の使用の適格性を決定する。

788 保管、物流、配送条件

789 適切な保管や輸送の条件(例えば温度、湿度、容器設計)が正しく維持管理がされている
790 かどうかを評価する。

791 他のICHガイドラインと連動して、保管や輸送の条件(例えばコールドチェーン管理)の不一
792 致による製品品質への影響を判断する。

793 基盤を維持する(例えば適切な出荷条件、一時保管、有害物質や規制物質の取り扱い、
794 通関許可を保証する能力)。

795 医薬品の安定供給を保証するための情報を提供する(例えばサプライチェーンにおけるリ
796 スク評定)。

797 II.6 生産の一環としての品質リスクマネジメント

798 バリデーション

799 検証、適格性確認及びバリデーション(例えば分析方法、製造工程、装置及び洗浄方法)
800 の適用範囲や程度を明確にする。

801 フォローアップの程度を決める(サンプリング、モニタリング、再バリデーション等)。

802 バリデーション研究の設計を促進するため、重要工程とそれ以外の工程とを区別する。

803 工程内サンプリングと工程内検査

804 工程内検査の頻度と程度を評価する(例えば実績のある管理条件下で試験削減の正当化
805 を行う)。

806 パラメトリックリリース及びリアルタイム出荷に連動したプロセス解析工学(PAT)の使用を
807 評価し、正当化する。

808 生産計画

809 妥当な生産計画を策定する(例えば、専用生産、キャンペーン生産、同時生産製造計画)。

810 II.7 試験検査室管理及び安定性試験の一環としての品質リスクマネジメント

811 規格外試験結果

812 規格外試験結果の調査の過程で可能性のある根本原因と是正措置を明確にする。

813 **リテスト期間／有効期限**

814 中間体、添加剤、出発原料の保存や試験の適格性を評価する。

815 **II.8 包装及び表示の一環としての品質リスクマネジメント**

816 **包装設計**

817 一次包装された製品を保護するための二次包装を設計する(例えば製品の真正性、ラベルの明瞭性を保証する等)。

819 **容器施栓系の選択**

820 容器施栓系の重要因子を決定する。

821 **ラベルの管理**

822 違う製品のラベルや、同じラベルの異なるバージョンの混同が起こる可能性を考慮して、ラベル管理手順を策定する。

824 **II.9 サプライチェーン管理の一環としての品質リスクマネジメント**

825 品質/製造の問題に係る安定供給上のリスクに関して、ライフサイクルを通してサプライチェーンを管理監督する方法としては、品質/製造上のハザードに関する最新の知識を維持することや、そのようなリスクへの対応の優先順位付けなどがある。品質/製造のハザードを理解することは、供給状況を継続して予測するために極めて重要である。リスクが十分に理解され、最小限に抑えられれば、安定供給についてより高い信頼性を得ることができる。

831 **製造工程の変動と管理できた状態**

832 不測の結果をもたらし、品質に悪影響を及ぼし、その結果として迅速な対応や出来高／収率、安定供給に影響する、製造工程の変動(例えば、工程の偏り、不均一性)や関連する製造能力の差異を減少させる。

835 管理できた状態からの逸脱や、製造工程上の不備を検出できる監視システムを設計する。これにより、適切な調査が行われ、根本原因を特定し、必要とされるリスク軽減措置を決定することができる。

838 **製造施設**

839 施設インフラ及び設備が製造及び包装に適し、かつ、適切に設計されていることを保証す

840 る;

841 信頼できる施設と設備の性能を保証する、施設と設備の保守プログラムを確立すること;

842 機器の運転設計が人的ミスの影響を受けにくいことを保証すること;

843 デジタル化、自動化、アイソレーション技術、その他のイノベーションを活用し、品質への投資を行うことで、効率性の向上(例えば、スピード、処理能力、遅れのない製品供給など)を得る。

846 **供給業者の管理監督と関係**

847 供給される製品の品質・安全性や提供されるサービスにかなりのばらつきが確認された場合、照査とモニタリングを強化する(ICH Q10 の 2.7 節を参照)。

849 品質/製造に関する、外部から供給される製品の安定供給リスク(例:原料供給業者、受託機関、サービス提供者等からのもの)に対応する。