

Ⅱ．品質リスクマネジメント

「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」の作成にあたって

本検討会では、品質リスクマネジメントの原則に加えて、品質リスクマネジメントの活用ができるガイドラインの作成について検討を重ねた結果、「品質リスクマネジメントに関する指針」と「品質リスクマネジメントに関する手順書」の二つのガイドラインを作成するに至った。

「品質リスクマネジメントに関する指針」には、品質リスクマネジメントの活用における原則と手法の基本的事項を記載し、「品質リスクマネジメントに関する手順書」には、品質リスクマネジメントを活用する際の具体的な手順について記載することとした。なお、「品質リスクマネジメントに関する手順書」では、品質リスクマネジメントを活用する際の一つの方向性を示すことを目的に、当該手順書の別紙 1 に示す方法を例としてガイドラインを作成した。

品質リスクマネジメントの考え方を取り込んだ品質保証システムの運用は、一概に決められた方法で行うものではなく、製品品質のリスクに応じた運用が必要となる。品質リスクマネジメントについては、その考え方を取り込んだ品質保証システムを運用できる文書が必要であり、必ずしも「指針」や「手順書」という文書が必要なわけではない。しかし、ここでは、文書化の一例として、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(平成 18 年 9 月 1 日付け薬食審査発第 0901004 号/薬食監麻発第 0901005 号)(ICHQ9)を参考に品質リスクマネジメントに関する指針及び手順書を作成するためのガイドラインを作成したものである。

従って、各社においては、次の方法を選択して、自社に見合った文書を作成すればよいものとする。

- (1)「品質リスクマネジメントに関する指針」と「品質リスクマネジメントに関する手順書」の両方を作成する方法
- (2)「品質リスクマネジメントに関する指針」と「品質リスクマネジメントに関する手順書」を統合し、一つの手順書として作成する方法
- (3)「品質リスクマネジメントに関する指針」と「品質リスクマネジメントに関する手順書」を参考にして、自社に合ったスタイルを構築する方法

一．品質リスクマネジメントに関する指針

品質リスクマネジメントは、医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムである GMP の製造・品質管理を構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。（一部改正施行通知の記の第1）

1．目的

品質リスクマネジメントに関する指針の目的を記載する。

<記載例>

本指針は、製品の品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みの基本的事項を定めるものである。

2．適用範囲

品質リスクマネジメント指針の適用範囲を記載する。

<記載例>

本指針は、〇〇工場における品質リスクマネジメントの活用に適用する。

3．用語の定義

総則に定めるもののほか、社内で独自に定める用語を規定する。本文中に（注）として規定する方法や別に用語集として定める方法もある。

例えば、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日付け薬食審査発第 0901004 号/薬食監麻発第 0901005 号）（ICH Q9）を参考に記載することも考えられる。

4．責任者等と役割

品質リスクマネジメントに関する責任者等の指定と役割を規定する。

本項にて定める他、品質リスクマネジメント手順書で定める方法もある。

(1) 意思決定者(又は責任者)の選定者について規定する。

①意思決定者(又は責任者)は事象内容やリスクに応じて選定すべきであり、意思決定者(又は責任者)を選定する者をあらかじめ定めておく必要がある。あるいは、意思決定者(又は責任者)をあらかじめ定めておく方法もある。

②各種手順書に従う場合には、それぞれの手順書に規定の責任者を意思決定者(又は責任者)として規定する方法もある。

(2) 意思決定者(又は責任者)の責任について規定する。

- ①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。
- ②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、適切な資源の投入を確実に実施する責任。
- ③その他、必要に応じて意思決定者(又は責任者)の責任を規定する。

(3) 品質リスクマネジメントの活動を行うチームについて規定する。

- ①チームは、通常、複数の分野の専門家により編成される。
- ②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、法務、統計、臨床等)が含まれるべきである。

(4) その他

- ①必要に応じて、チームのまとめ役(リーダー)を選定する場合には、その役割を規定する。
- ②各種手順書に従う場合には、それぞれの手順書に規定している責任者等の役割を準用する方法もある。

5. 品質リスクマネジメントの原則

(1) 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。

- ①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。
- ②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。

6. 一般的な品質リスクマネジメントプロセス

(1) 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る。

(2) 常に形式に従ったリスクマネジメントプロセス(認知された手法及び(又は)標準操作手順等の内部的な手順の使用を指す)の運用が適切であるとは限らず、また必要というわけでもない。形式にとらわれないリスクマネジメントプロセス(経験的な手法及び(又は)内部的な手順の使用を指す)も許容される。(別紙1参照)

(3) 品質リスクマネジメントの一つのモデルの概要を図1に示すが、他のモデルを使用してもよい。

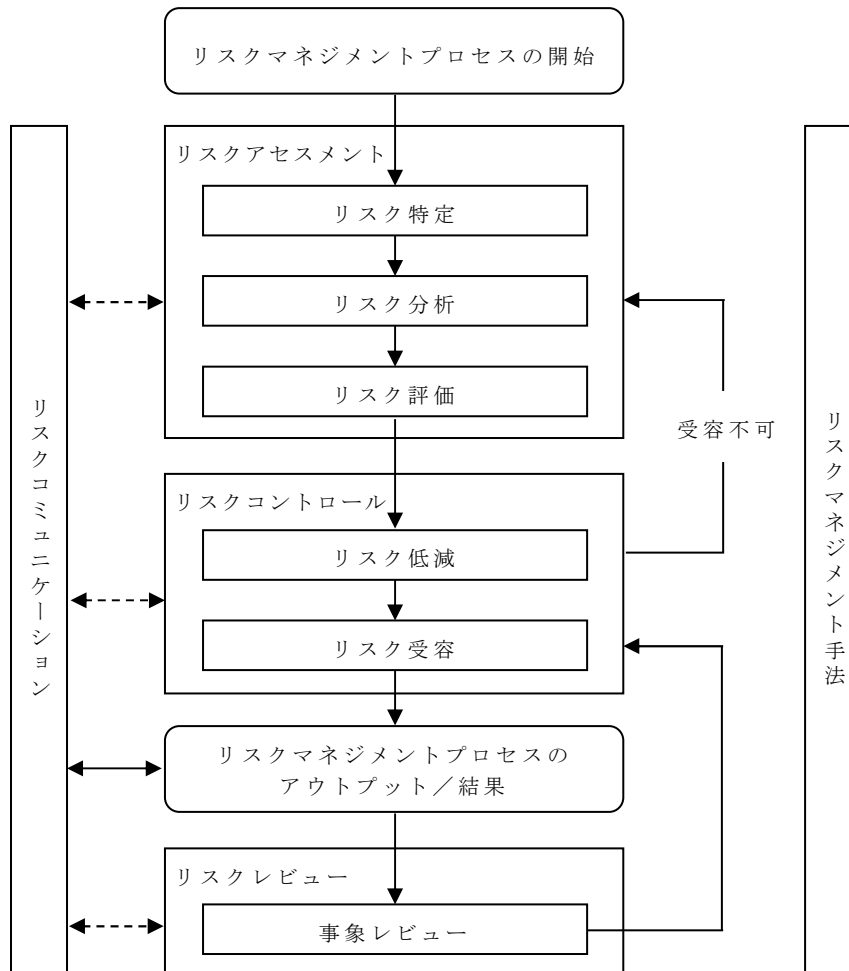


図 1 典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要

図 1 における注意

- ・「受容不可」とは、法規制上の問題だけでなく、リスクアセスメントプロセスに再度立ち戻ることとも意味する。
- ・リスクコミュニケーションへの実線は、リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果は適切に伝達され、かつ文書化されるべきであることを意味し、破線は、リスクとそのマネジメントに関しての情報を関係者がどの段階においても情報共有ができることを意味する。

7. 品質リスクマネジメントプロセス

品質リスクマネジメントの実施手順を規定する。例えば、以下の事項が考えられる。

また、具体的な方法については、品質リスクマネジメント手順書で定めることが考えられる。

7-1 チームの編成

- (1) 意思決定者(又は責任者)の選定者及びチームの編成者について規定する。

- (2) 意思決定者(又は責任者)の選定について規定する。例えば、部署、役職、経験、科学的知識、統率力等を考慮して選定することが考えられる。
- (3) 品質リスクマネジメントの活動を行うチームの編成に関する事項を規定する。
- (4) 品質リスクマネジメントの活動を行うチームは、通常、複数の分野の専門家により編成される。
- (5) 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、法務、統計、臨床等)が含まれるべきである。

7-2 ステップ

品質リスクマネジメントプロセスを開始、計画するために用いられるステップには、以下が考えられる。

- (1) 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すること。
- (2) 当該リスクアセスメントに関連する潜在的なハザード(危害の潜在的な原因)、危害又は健康への影響に関する背景情報及び(又は)データを集約すること。
- (3) チームのまとめ役(リーダー)及び必要な資源を明確にすること。
- (4) 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ること。

7-3 リスクアセスメント

(1) 構成

リスクアセスメントは、以下の事項から構成される。

- ① リスク特定
- ② リスク分析
- ③ リスク評価

(2) 問題点又は質問

品質リスクアセスメントは明確に定義さ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。リスクアセスメ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、例えば、以下の3つの基本的な質問が役立つ場合が多い。

- ① 何がうまくいかないかもしれないのか。
- ② うまくいかない可能性はどれくらいか。
- ③ うまくいかなかった場合、どんな結果(重大性)となるのか。

(3) リスク特定

- ① リスク特定とは、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定するために体系的に情報を利用することである。

- ②情報には過去のデータ、論理的分析、寄せられた意見、利害関係者の懸念等が含まれる。
- ③リスクの特定とは、起こりうる結果の特定を含めて「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る。

(4) リスク分析

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。

(5) リスク評価

- ①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。
- ②リスク評価では、上記(2)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。

(6) リスクアセスメントの結果

- ①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らか一方である。
- ②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。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、それらの記号はできるだけ詳細に定義されるべきである。

7-4 リスクコントロール

(1) 構成

リスクコントロールは、以下の事項から構成される。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。また、リスクコント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。

- ①リスク低減
- ②リスク受容

(2) 質問

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。

- ①リスクは受容レベルを超えているか。
- ②リスクを低減、除去するために何が出来るか。
- ③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。
- ④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。

(3) リスク低減

- ①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の、そのリスクを低減又は回避するプロセスに着目する。
- ②リスク低減は、危害の重大性や発生の確率を軽減するための行為を含むことがある。

- ③リスクコントロール方策の一部とし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。
- ④リス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る場合がある。

(4) リスク受容

- ①リスク受容とはリスクを受容する意思決定である。
- ②リスク受容は、残留リスクを受容する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意思決定となることがある。
- ③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、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。
- ④(規定した)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。

7-5 リスクコミュニケーション

- (1) 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、意思決定者とそれ以外の人との間で共有することである。
- (2) 関係者はリスクマネジメントプロセスのどの段階においても情報共有ができる。
- (3) リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果は適切に伝達され、かつ文書化されるべきである。
- (4) コミュニケーションには、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、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。
- (5) 情報の内容は、品質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、検出性、その他の側面等に関するかもしれない。
- (6) コミュニケーションは、個別にかつ全てのリスク受容に対して実施される必要はない。
- (7) 企業と規制当局間において、品質リスクマネジメン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既存の方法を用いて実行されることがある。

7-6 リスクレビュー

- (1) 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であるべきであり、事象のレビューや監視のための仕組みを働かせるべきである。
- (2) 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きである。
- (3) 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活用するべきである。
- (4) 上記(3)の事象には計画されたもの(製品レビュー、査察、監査、変更管理の結果等)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)も含まれる。
- (5) 見直す頻度はリスクの程度に応じるべきである。
- (6) リスクレビューは、リスク受容決定の再検討を含む場合もある。

8. リスクマネジメントの方法論

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る。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。

- (1) 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。
- (2) 上記(1)に加えて、一般的なリスクマネジメント手法及び(又は)内部手順(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。すべてを網羅しているわけではないが、例えば、以下の手法がある。これらの各手法についての概要は別紙2に示す。
 - ① 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)
 - ② 欠陥モード影響解析(FMEA)
 - ③ 欠陥モード影響致命度解析(FMECA)
 - ④ 故障の木解析(FTA)
 - ⑤ ハザード分析と重要管理点(HACCP)
 - ⑥ 潜在危険及び作動性の調査(HAZOP)
 - ⑦ 予備危険源分析(PHA)
 - ⑧ リスクランキングとフィルタリング
 - ⑨ 支援統計手法

- (3) 上記(2)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使用することができる(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わり、それによって品質リスクマネジメントの原則の適用が容易になる。
- (4) 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。
- (5) 「形式に従ったリスクマネジメント」か「形式にとらわれないリスクマネジメント」かの方法の決定には、求める詳しさと量のレベルが役立つ。

9. 業務への品質リスクマネジメントの統合

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るべきである。以下に、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利用される可能性のある情報を提供しうる事例を示す。

9-1 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

(1) 文書化

- ① 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。
- ② 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。

(2) 訓練及び教育

- ① 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(効果判定等)に基づく初期及び(又は)継続訓練の適切さを決定する。
- ② 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練、経験、資格、身体的能力を明確化する。

(3) 品質欠陥

- ① 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提供する。
- ② 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めの適切な行動を決定する(回収等)。

(4) 監査／査察

- ① 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。
 - 1) 既存の法的要求事項
 - 2) その企業又は施設の過去の総合的な法令遵守の状況
 - 3) 企業の品質リスクマネジメント活動の頑健性
 - 4) 工場の複雑さ

- 5) 製造工程の複雑さ
- 6) 製品とその治療上の重大性の複雑さ
- 7) 不良品の数と重大さ(回収等)
- 8) これまでの監査／査察の結果
- 9) 建物、装置、工程、主担当者の大きな変更
- 10) 製品の製造の経験(生産頻度、量、バッチ数等)
- 11) 監督をする公的な試験所での検査結果

(5) 定期的なレビュー

- ① 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。
- ② 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)データを判断する。

(6) 変更マネジメント／変更管理

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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、(変更時の)バリデーション、規制当局とのコミュニケーション等)を決める。

(7) 継続的な改善

- ① 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。

9-2 開発の一環としての品質リスクマネジメント

- (1) 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設計する。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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製剤開発研究からの情報を用いる。)
- (5) 品質特性の変動を抑制する。
 - ① 製品や材料の不良の低減
 - ② 製造時の不良の低減
- (6) 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)の必要性を評価する。
- (7) 「デザインスペース」の概念を活用する。

9-3 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

(1) 施設／設備の設計

- ①建物や施設を設計する際、適切な管理区域を定める。例えば、以下の事項が考えられる。
 - 1)物と人の動線
 - 2)汚染の最小化
 - 3)防虫管理方法
 - 4)混同の防止
 - 5)開放系装置か閉鎖系装置か
 - 6)クリーンルームかアイソレータ技術か
 - 7)専用又は分離された施設／設備か
- ②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(例えばステンレスチールの種類、ガスケット、潤滑剤の選定)。
- ③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(HVAC)、水)。
- ④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(例えば必要な予備部品の在庫)。

(2) 施設の衛生についての側面

- ①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(例えば適切な作業着と更衣、衛生的配慮)。
- ②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)となることを防ぐ。

(3) 施設／設備／ユーティリティの適格性確認

- ①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(正しいキャリブレーション方法を含む)。

(4) 設備の洗浄及び環境管理

- ①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専用設備、バッチ生産に対して連続生産等)。
- ②洗浄バリデーションの規定された残存許容量を決める。

(5) キャリブレーション／予防保全

- ①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。

(6) コンピュータシステム及びコンピュータ制御された装置

- ①コンピュータ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、構造化プログラミング、不具合への許容度合い)。
- ②バリデーションの範囲を決める。例えば、以下の事項が考えられる。
 - 1)重要な性能パラメータの特定
 - 2)要求性能及び設計の選択
 - 3)プログラミングコードの見直し
 - 4)テスト範囲とテスト方法
 - 5)電子記録と電子署名の信頼性

9-4 資材管理の一環としての品質リスクマネジメント

(1) 供給業者と受託製造業者の査定や評価

- ①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書)。

(2) 出発原料

- ①出発原料の変動に関係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(例えば経年、合成経路)。

(3) 原材料の使用

- ①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造を行う際)。
- ②再加工、再処理、返品の使用の適格性を決定する。

(4) 保管、物流、配送条件

- ①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かどうかを評価する。
- ②保管や輸送の条件(例えばコールドチェーン管理)の不一致による製品品質への影響を判断する。
- ③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、通関許可を保証する能力)。
- ④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スク評定)。

9-5 生産の一環としての品質リスクマネジメント

(1) バリデーション

- ①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)の適用範囲や程度を明確にする。
- ②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)。
- ③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。

(2) 工程内サンプリングと工程内検査

- ①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を行う)。
- ②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)の使用を評価し、正当化する。

(3) 生産計画

- ①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)。

9-6 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

(1) 規格外試験結果

- ①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。

(2) リテスト期間／有効期限

- ①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。

9-7 包装及び表示の一環としての品質リスクマネジメント

(1) 包装設計

- ①一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）。

(2) 容器施栓系の選択

- ①容器施栓系の重要因子を決定する。

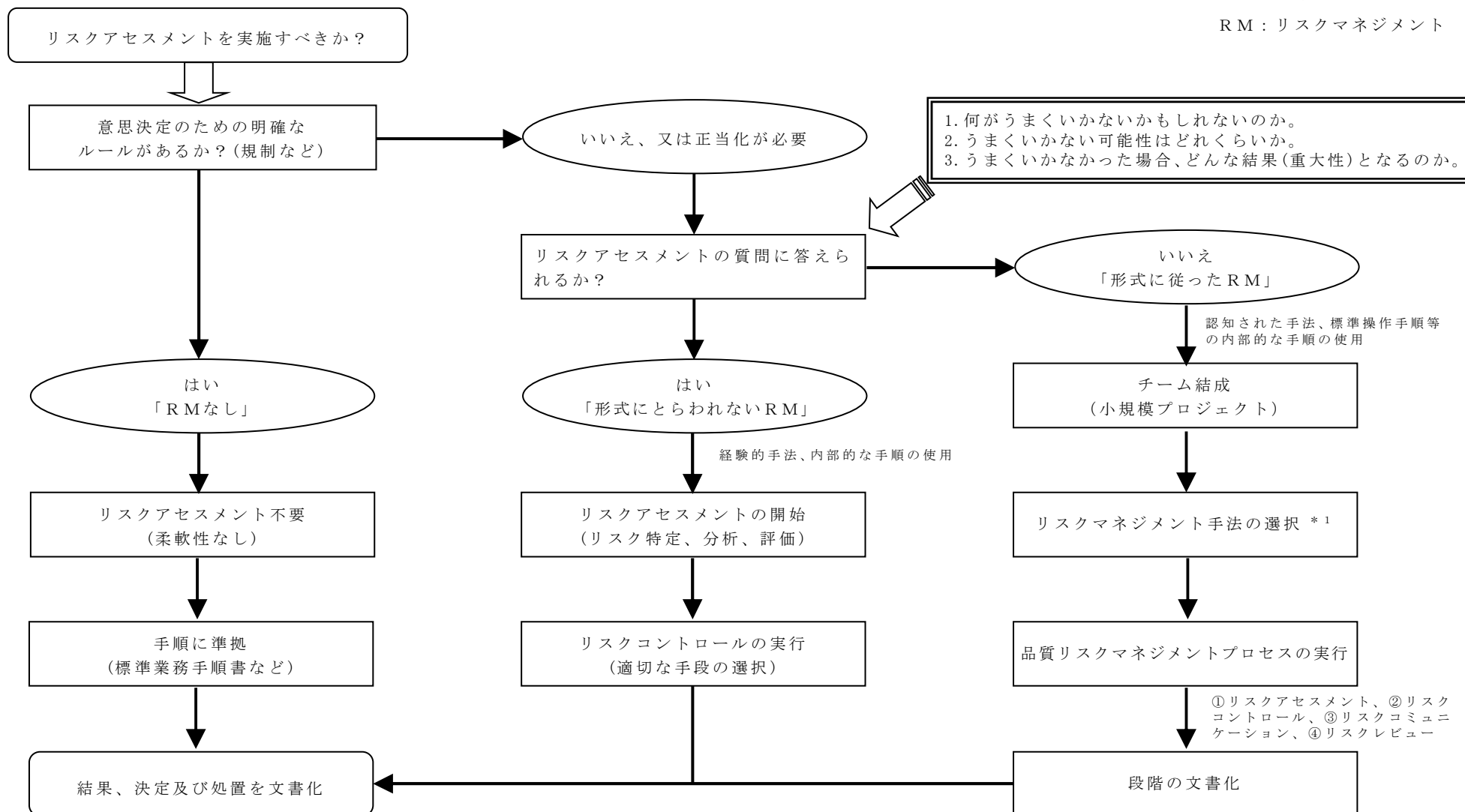
(3) ラベルの管理

- ①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。

別紙1 品質リスクマネジメント

《ICH Q9 プリーフィング・パック》

RM：リスクマネジメント



*1 ①RM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)、②FMEA、③FMECA、④FTA、⑤HACCP、⑥HAZOP、⑦PHA、⑧リスクランキングとフィルタリング、⑨支援統計手法

別紙 2

1. リスクマネジメントを促進する基本的な方法

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通常使われる簡単な技法としては以下のものがある。

- ①フローチャート
- ②チェックシート
- ③プロセスマッピング
- ④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）

2. 欠陥モード影響解析（FMEA）

FMEA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。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、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。

<適用分野>

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ができる。

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、若しくは資源配分の手引きに用いることができる。

3. 欠陥モード影響致命度解析（FMECA）

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。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かを特定することができる。

<適用分野>

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、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ドをランク付けするのに用いられる。

4. 故障の木解析 (F T A)

F T A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論理記号(「AND」「OR」等)とともに記述される。F T Aは、原因因子を特定する専門家のプロセスの理解度に依存する。

<適用分野>

F T A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。F T Aは苦情や逸脱の調査において、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。F T Aのアウトプットには、欠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開発の両方に有用である。

5. ハザード分析と重要管理点 (H A C C P)

H A C C P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である。H A C C Pは、製品の設計、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である。

H A C C Pは、以下の7段階から構成される。

- 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
- ②重要管理点の決定
- ③重要管理限界の設定
- ④重要管理点のモニタリング方法の設定
- 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取られるべき改善措置の設定
- ⑥H A C C P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
- ⑦記録の維持管理システムの確立

<適用分野>

H A C C P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定及び運営管理するために用いられうる。H A C C Pは、重要管理点の特定を支援するために、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。H A C C P分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リングを容易にするリスクマネジメント情報である。

6. 潜在危険及び作動性の調査（HAZOP）

HAZOP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系統立ったブレンストーミング技術である。「指針用語」（「No」「More」「Other Than」「Part 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精通する専門家のチームがしばしば必要になる。

<適用分野>

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）、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タリングが容易になる。

7. 予備危険源分析（PHA）

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る。この手法は、次の4項目から構成されている。

- 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、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

<適用分野>

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、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、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。

8. リスクランキングとフィルタリング

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、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。

<適用分野>

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つての比較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。

9. 支援統計手法

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とともに、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な統計手法を以下に示す。

①管理図

(例)

- 1) 受容管理図
- 2) 算術平均及び警告値を有する管理図
- 3) 累積図
- 4) シューハート管理図
- 5) 加重移動平均

②実験計画法(DOE)

③ヒストグラム

④パレート図

⑤工程能力分析

二．品質リスクマネジメントに関する手順書

1．目的

品質リスクマネジメントに関する手順書の目的を記載する。

<記載例>

本手順書は、製品の品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みを手順として定めるものである。

2．適用範囲

品質リスクマネジメントに関する手順書の適用範囲を記載する。

<記載例>

本手順書は、〇〇工場における品質リスクマネジメントの活用に適用する。

3．用語の定義

総則(又は、品質リスクマネジメントに関する指針)に定めるもののほか、社内で独自に定める用語を規定する。本文中に(注)として規定する方法や別に用語集として定める方法もある。

例えば、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(平成 18 年 9 月 1 日付け薬食審査発第 0901004 号/薬食監麻発第 0901005 号)(I C H Q 9)を参考に記載することも考えられる。

4．責任者等と役割

品質リスクマネジメントに関する責任者等の指定と役割を規定する。

本項にて定める他、品質リスクマネジメントに関する指針に定める方法もある。

(1) 意思決定者(又は責任者)の選定者について規定する。

①意思決定者(又は責任者)は事象内容やリスクに応じて選定すべきであり、意思決定者(又は責任者)を選定する者をあらかじめ定めておく必要がある。あるいは、意思決定者(又は責任者)をあらかじめ定めておく方法もある。

②各種手順書に従う場合には、それぞれの手順書に規定の責任者を意思決定者(又は責任者)として規定する方法もある。

(2) 意思決定者(又は責任者)の責任について規定する。

①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。

②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、適切な資源の投入を確実に実施する責任。

③その他、必要に応じて意思決定者(又は責任者)の責任を規定する。

(3) 品質リスクマネジメントの活動を行うチームについて規定する。

①チームは、通常、複数の分野の専門家により編成される。

②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、法務、統計、臨床等)が含まれるべきである。

(4) その他

①必要に応じて、チームのまとめ役(リーダー)を選定する場合には、その役割を規定する。

②各種手順書に従う場合には、それぞれの手順書に規定している責任者等の役割を準用する方法もある。

5. 品質リスクマネジメントの運用

品質リスクマネジメントの運用について規定する。

本ガイドラインでは、別紙1に示す運用を例とし、次のとおりとする。

(1) 意思決定のための明確なルール^{*1}がある場合、リスクマネジメントは不要とする。

意思決定のための明確なルールがある場合とは、例えば、次の場合が考えられる。

①製造管理基準書、製品標準書、製造指図書等に従い、製造を行う場合。

②品質管理基準書、製品標準書等に従い、試験検査を行う場合。

③その他、手順書等に従い、日常業務^{*2}を行う場合。

*1「明確なルール」は、リスクを考慮した根拠に基づいていなければならない。

*2「日常業務」には、手順書等に従い定期的又は臨時に行う業務も含まれる。

例えば以下の業務が考えられる。

- ・自己点検
- ・製品品質の照査
- ・安定性モニタリング
- ・教育訓練
- ・設備の点検確認 等

(2) 上記(1)の「リスクマネジメント不要」である業務等において、「事象」^{*3}が発生した場合、次の質問に答えられるか否かを考える。

①何がうまくいかないかもしれないのか。

②うまくいかない可能性はどれくらいか。

③うまくいかなかった場合、どんな結果(重大性)となるのか。

*3「事象」とは、検討すべき事項や問題が発生した場合を言い、例えば以下が考えられる。

- ・逸脱、変更、品質情報等
- ・自己点検における不具合
- ・製品品質の照査や安定性モニタリングによる不具合
- ・内部又は外部監査による指摘事項

- ・新規の製品開発や機器導入時
- ・その他、最新の知見に関する情報収集事項 等

(3) 上記(2)の質問に対し、次の運用を行う。

①質問に答えられる場合は、「形式にとらわれないリスクマネジメント」

②質問に答えられない場合は、「形式に従ったリスクマネジメント」

例えば、次による業務を行う場合にあっては、「形式に従ったリスクマネジメント」を実施すべきであると考えられる。

- 1) 新規の剤型、新規処方による製剤、新しい製法、新規の設備等による開発・製造を開始する場合。ただし、従来の製法等を改良・改善することにより対応できる場合を除く。
- 2) 今までに経験のないような、又は想定外の逸脱・変更・品質不良 等
- 3) 製品品質の照査、自己点検、安定性モニタリング等の結果及び評価により、「形式に従ったリスクマネジメント」を実施すべきであると判断される場合。
- 4) その他、意思決定者(又は責任者)等のあらかじめ定めた者が、「形式に従ったリスクマネジメント」を実施すべきであると判断した場合。

(4) 「形式にとらわれないリスクマネジメント」を実施する場合とは、経験的な手法及び(又は)内部的な手順の使用を指す。別紙2にフロー図を示す。

①経験的な手法及び(又は)内部的な手順の使用とは、GMPに関する手順書等による対応が考えられる。例えば、以下の手順書等が考えられる。ただし、手順書等がリスクを考慮した対応手順となっていない場合や、対応が不十分な場合には、適切に整備する必要がある。

- 1) 逸脱の管理に関する手順書
- 2) 変更の管理に関する手順書
- 3) バリデーションに関する手順書
- 4) 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順書
- 5) 回収処理に関する手順書
- 6) 自己点検に関する手順書
- 7) 教育訓練に関する手順書
- 8) 製造所からの出荷の管理に関する手順書
- 9) 製品品質の照査に関する手順書
- 10) 安定性モニタリングに関する手順書
- 11) その他、製造管理及び品質管理に必要な手順書等

②上記①の手順書等の上位文書である基準書等による対応も考えられる。

③上記、各手順書等において、必要に応じて、下記(5)の②の手法を用いることも考えられる。

(5) 「形式に従ったリスクマネジメント」を実施する場合とは、認知された手法及び(又は)標準操作手順等の内部的な手順の使用を指し、別紙3にフロー図を示す。本項でその手順を定める。例えば、以下の手順が考えられる。

①チームの編成(必要に応じて)

チームの編成について規定する。例えば、以下の規定が考えられる。

1) 意思決定者(又は責任者)の選定方法

あらかじめ指定しておく方法もあれば、事象ごとに選定する方法もある。
また、事象に応じたチームリーダーを選定することも考えられる。

2) チームの編成方法

誰がどのようにしてチームを編成するのかを規定する。例えば、チームメンバーをあらかじめ指定しておく方法もあれば、チームの編成者を定め(例えば、意思決定者(又は責任者))、事象ごとに編成者がチームのメンバーを選定する方法もある。

3) チームのメンバー

チームを編成するにあたり、メンバーの選定対象となる部署を定めておくことと選定しやすい。通常、複数の分野の専門家からなるチームを編成するため、品質リスクマネジメントプロセスに精通した者に加え、例えば、次の部署が考えられる。

- ・ 品質部門
- ・ 事業開発部門
- ・ 技術部門
- ・ 規制部門
- ・ 製造部門
- ・ 営業部門
- ・ マーケティング部門
- ・ 法務部門
- ・ 統計部門
- ・ 臨床部門

4) チーム編成の有無

チームは、必ずしも編成を要するものではない。対応する事象の複雑さ及び重大性を考慮してチーム編成の有無を判断すればよい。従って、チーム編成の有無の決定者に関する規定が必要となる。

上記 1) の意思決定者(又は責任者)の選定方法と同様に規定することも可能と考えられる。また、「4. 責任者等と役割」に規定することも可能である。

② リスクマネジメント手法の選択

対応する事象に応じて、適切な手法を選択する。例えば、次の手法が考えられる。

1) リスクマネジメントを促進する基本的な方法

例えば、フローチャート、チェックシート、プロセスマッピング、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)

2) 欠陥モード影響解析 (FMEA)

3) 欠陥モード影響致命度解析 (FMCA)

4) 故障の木解析 (FTA)

5) ハザード分析と重要管理点 (HACCP)

6) 潜在危険及び作動性の調査 (HAZOP)

7) 予備危険源分析 (PHA)

8) リスクランキングとフィルタリング

9) 支援統計手法

例えば、管理図(受容管理図、算術平均及び警告値を有する管理図、累積図、シューハート管理図、加重移動平均)、実験計画法(DOE)、ヒストグラム、パレート図、工程能力分析

なお、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く、例えば、以下の場面においての適用が考えられる。

- ・システムリスク
リスクランキングとフィルタリング、FMEA
- ・工程リスク
FMEA、HACCP、プロセスマッピング、フローチャート
- ・製品リスク
フローチャート、チェックシート

③ 品質リスクマネジメントプロセスの実行

1) リスクアセスメント

リスクアセスメントは、次の事項から構成され、例えば、事象に応じて上記②の手法を用いることが考えられる。

- ・リスクの特定
- ・リスクの分析
- ・リスクの評価

2) リスクコントロール

リスクコントロールは、次の事項から構成される。

- ・リスク低減
リスクを受容できるレベルまで低減する方策を講じる。
リスク低減のプロセスを実行した後は、可能性のある新たな又は既存の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必要な場合がある。
- ・リスク受容
リスク受容の意思決定を行う。
最良の品質リスクマネジメントを実践しても、完全にはリスクを取り除くことは出来ない場合には、既に、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受容可能なレベルまで低減されていると判断できる場合がある。

3) リスクコミュニケーション

下記(6)のとおり

4) リスクレビュー

下記(7)のとおり

④ 段階の文書化

各段階における結果、決定及び処置について記録する。

- ⑤ 結果を既存のGMPに関する手順書等に組み込み、又は必要に応じて新規に文書類の作成を行い、反映させることにより、次回からは同様の事象が発生した場合には、上記(4)の「形式にとらわれないリスクマネジメント」の方法を利用することができると考えられる。

(6) リスクコミュニケーション

リスクコミュニケーションの方法について規定する。例えば、次の方法が考えられる。

- ① リスクマネジメントプロセスのどの段階においてもリスクコミュニケーション(情報共有)を行う。
- ② 各種措置の報告
 - 1) 品質部門への報告、品質部門の承認
 - 2) 製造管理者への報告、製造管理者の確認
 - 3) 製造販売業者との連携(製造販売業者等との取決め)
 - 4) 会議
 - 5) 部署におけるミーティング等
- ③ 教育訓練
- ④ 行政機関との連絡・相談等
- ⑤ 取引先等への連絡・相談等

(7) リスクレビュー

リスクレビューの方法について規定する。例えば、次の方法が考えられる。

- ① 事象発生時の各手順書に従う方法
- ② 製品品質の照査による方法
- ③ 自己点検による方法
- ④ バリデーションによる方法
- ⑤ 安定性モニタリングによる方法
- ⑥ その他の規定書等による方法

6. 記録

品質リスクマネジメントに関する報告書及び記録書類等の保管、並びに保管期間は「文書及び記録の管理に関する手順書」等に規定しておく。

また、各手順書等で対応した場合には、当該手順書の規定に従うことでよい。

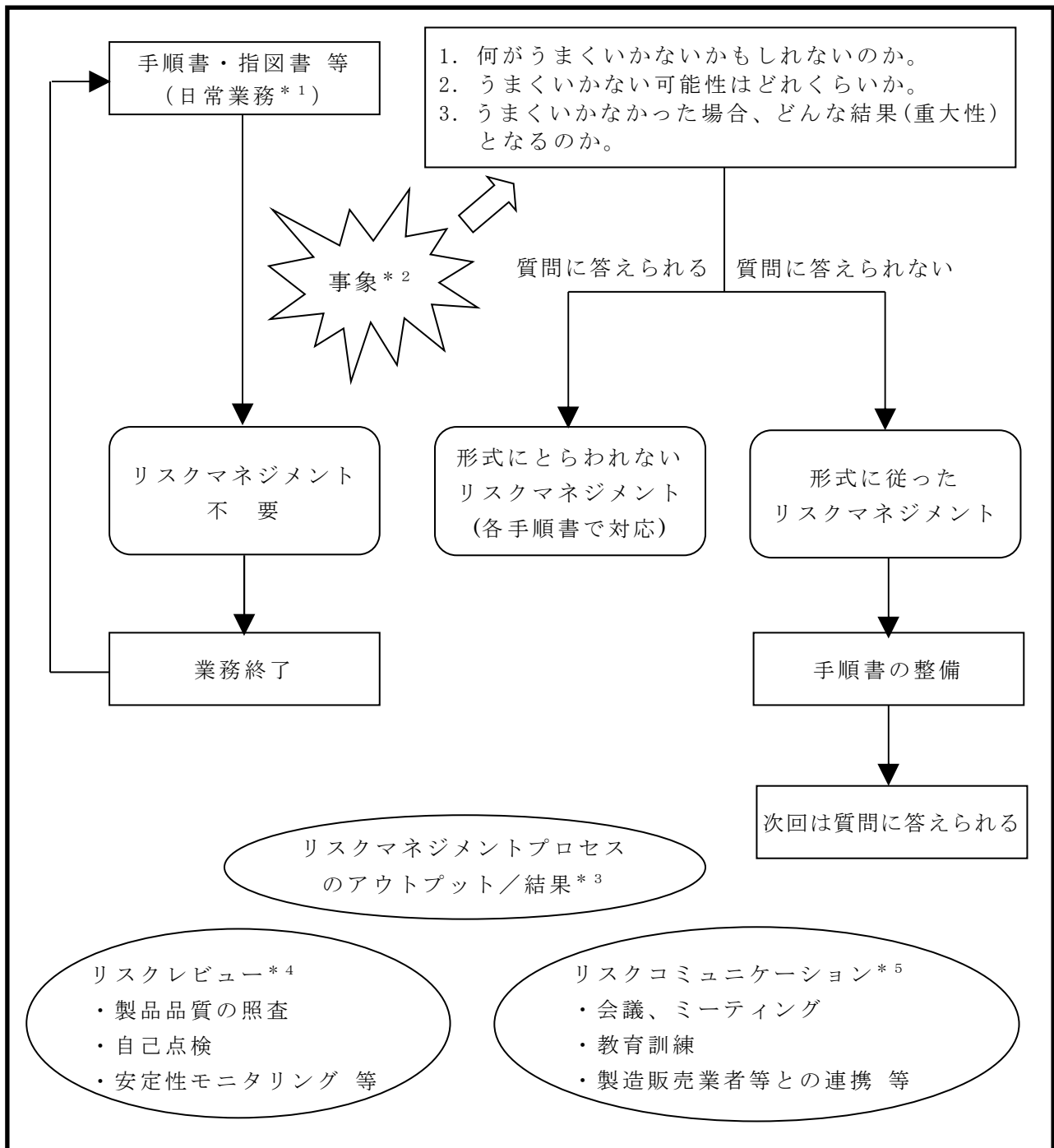
7. 記録等の様式

必要に応じ記録書類の様式をあらかじめ定めておくことが望ましい。

また、各手順書等で対応する場合には、当該手順書にあらかじめ定めておけばよい。

別紙 1

品質リスクマネジメントの方法



*1 日常の製造・試験検査業務の他、手順書等に従い定期的又は臨時に行う業務(自己点検、製品品質の照査等)を含む。

*2 検討すべき事項や問題の発生。

*3 結果は適切に伝達し、かつ文書化する。また、その結果を日常業務に反映させる。

*4 各種手順書等によるレビューの他、製品品質の照査、自己点検、安定性モニタリング等がある。

*5 リスクコミュニケーションは、どの段階においても情報共有ができる。

別紙 2

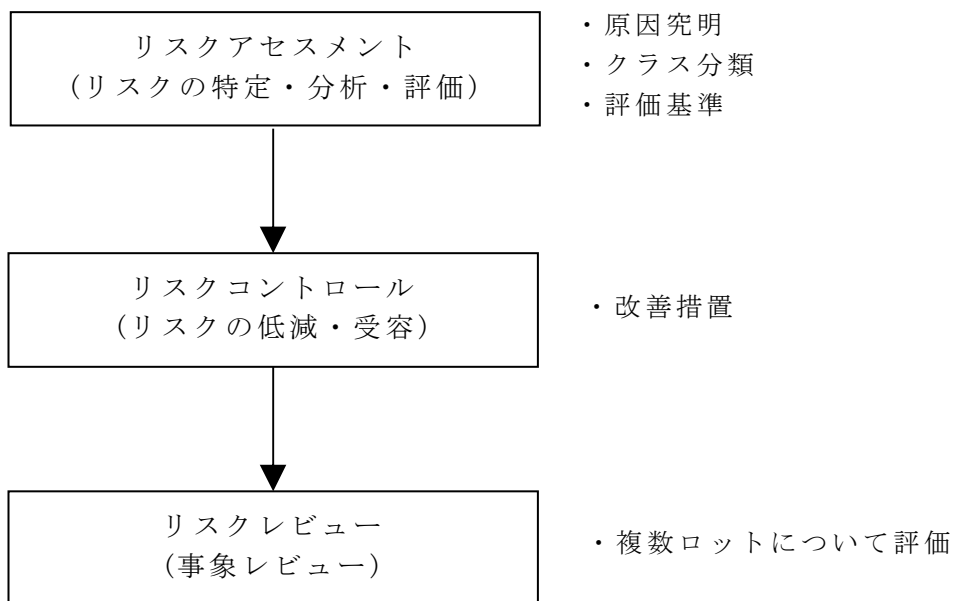
形式にとらわれないリスクマネジメント
(経験的な手法及び(又は)内部的な手順の使用)

例えば、次の文書類によって、評価・管理する。

- ・ 基準書
- ・ 手順書
- ・ 各種規定書

従来より、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)により評価され、管理されている。

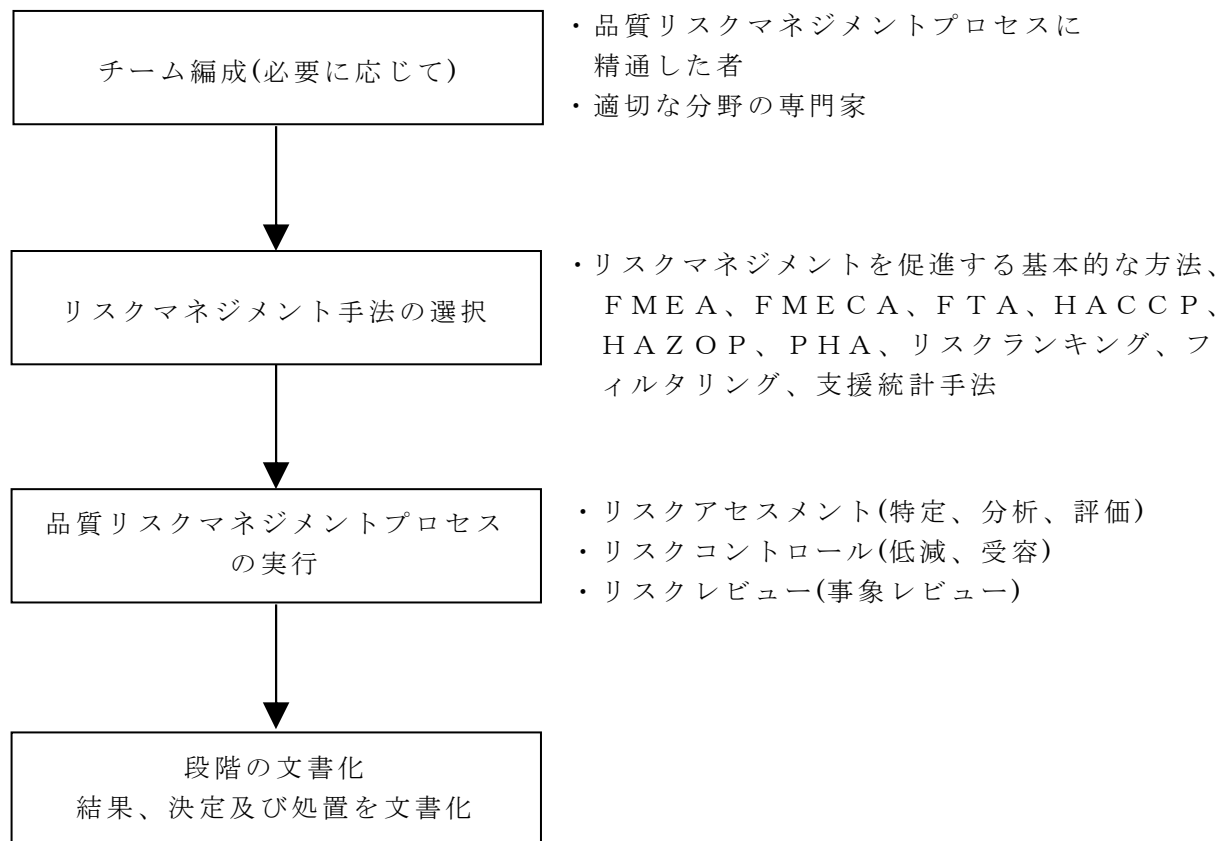
ただし、基準書、手順書、各種規定書等でリスクを考慮した対応がなされていない場合や対応が不十分な場合には、適切に整備する必要がある。



別紙 3

形式に従ったリスクマネジメント

(認知された手法及び(又は)標準操作手順等の内部的な手順の使用)



「形式に従ったリスクマネジメント」(認知された手法及び(又は)標準操作手順等の内部的な手順の使用)を行った後、基準書、手順書、各種規定書等におけるリスクを考慮した対応を整備、又は必要に応じて新規に文書類の作成を行うことにより、次回から、同様の事象が発生した場合には、基準書、手順書、各種規定書等での対応ができ、「形式にとらわれないリスクマネジメント」(経験的な手法及び(又は)内部的な手順の使用)による対応が可能となる。