

## 付属書 I：リスクマネジメントの方法と手法

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、いくつかの主要な手法の概要と参考文献を示すことである。参考文献はある特定の手法についての知識を深め、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。

### I.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。

- 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）

### I.2 欠陥モード影響解析（FMEA）

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。

### I.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 (FMECA ; IEC 60812 参照)。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。

### I.4 故障の木解析 (FTA)

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。FTA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

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。FTA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。

### I.5 ハザード分析と重要管理点 (HACCP)

HACCPは、製品品質、信頼性、安全性を保証するための系統的、予見的かつ予防的手法である (WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7 を参照)。HACCP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。

HACCP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
- (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
- (7) 記録の維持管理システムの確立

#### 適用分野

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定及び運営管理するために用いられる。HACCP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。HACCP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。

### 1.6 潜在危険及び作動性の調査（HAZOP）

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イ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。

## I.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、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、の4項目から構成されている。

### 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、この節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。

## I.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。

## 1.9 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の一覧を下記に示す。

- 管理図
  - (例)
  - 受容管理図 (ISO 7966参照)
  - 算術平均及び警告値を有する管理図 (ISO 7873参照)
  - 累積図 (ISO 7871参照)
  - シューハート管理図 (ISO 8258参照)
  - 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

## 付属書Ⅱ：品質リスクマネジメントの潜在用途

本付属書は、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。

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はない。

### 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

#### 文書化

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。

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。

#### 訓練及び教育

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。

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。

#### 品質欠陥

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。

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）。

#### 監査／査察

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。

- 既存の法的要求事項
- その企業又は施設の過去の総合的な法令遵守の状況
- 企業の品質リスクマネジメント活動の頑健性
- 工場の複雑さ
- 製造工程の複雑さ
- 製品とその治療上の重大性の複雑さ
- 不良品の数と重大さ（回収等）
- これまでの監査／査察の結果
- 建物、装置、工程、主担当者の大きな変更
- 製品の製造の経験（生産頻度、量、バッチ数等）
- 監督をする公的な試験所での検査結果

#### 定期的なレビュー

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。

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。

#### 変更マネジメント／変更管理

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。

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。

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。

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。

#### 継続的な改善

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。

## 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

## 査察・審査業務

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）を配置する事で支援する（付属書II.1「監査／査察」の項を参照）。

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。

査察後の規制当局の事後処理の種類や妥当性を定める。

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。

提案された承認変更や変更による影響を評価する。

リスクがどのように制御されるのか、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・連携を取るべきリスクを特定する。

### II.3 開発の一環としての品質リスクマネジメント

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（ICH Q8参照）。

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。

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。

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）

品質特性の変動を抑制する。

- 製品や材料の不良の低減
- 製造時の不良の低減

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。



「デザインスペース」の概念を活用する（ICH:Q8参照）。

## 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

### 施設／設備の設計

建物や施設を設計する際、適切な管理区域を定める。

（例）

- 物と人の動線
- 汚染の最小化
- 防虫管理方法
- 混同の防止
- 開放系装置か閉鎖系装置か
- クリーンルームかアイソレータ技術か
- 専用又は分離された施設／設備か

等。

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種類、ガスケット、潤滑剤の選定）。

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）。

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）。

### 施設の衛生についての側面

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）。

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。

### 施設／設備／ユーティリティの適格性確認

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)。

#### 設備の洗浄及び環境管理

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）。

洗浄バリデーションの規定された残存許容量を決める。

#### キャリブレーション/予防保全

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。

#### 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

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、構造化プログラミング、不具合への許容度合い）。

バリデーションの範囲を決める。

(例)

- 重要な性能パラメータの特定
- 要求性能及び設計の選択
- プログラミングコードの見直し
- テスト範囲とテスト方法
- 電子記録と電子署名の信頼性

等。

## II.5 資材管理の一環としての品質リスクマネジメント

#### 供給業者と受託製造業者の査定や評価

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）。

#### 出発原料

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）。

## 原材料の使用

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）。

再加工、再処理、返品の使用の適格性を決定する。

## 保管、物流、配送条件

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。

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）の不一致による製品品質への影響を判断する。

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）。

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）。

## II.6 生産の一環としての品質リスクマネジメント

### バリデーション

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。

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）。

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。

### 工程内サンプリングと工程内検査

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）。

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。

#### 生産計画

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）。

### 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

#### 規格外試験結果

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。

#### リテスト期間／有効期限

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。

### 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

#### 包装設計

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）。

#### 容器施栓系の選択

容器施栓系の重要因子を決定する。

#### ラベルの管理

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。