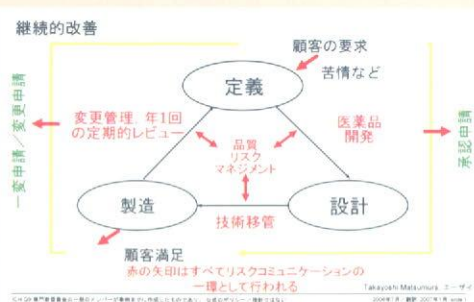


また、企業と規制当局で同じガイドラインを用いることにより、情報の透明性が促進され、コミュニケーションも活発化し、制限の多い不必要な要求事項を回避することも可能となる(図10)。

継続的改善(continual improvement)



付属書 I の L9 に、継続的改善の一環として品質リスクマネジメントを実践する機会があるとして紹介されている。継続的改善を理解すると、現在、ICH 等で扱われている、品質に関するさまざまな課題が理解できるので解説する。

製品の開発初期から承認前、承認後を通じ、製品販売中止に至るまでの製品ライフサイクルにわたって、顧客の要求に応じた製品を提供し、顧客満足を得つけることは、製薬企業にとって重要なことである。

図のサイクルをまわすために、製剤開発の面から提案されているのが品質設計(QbD: quality by design)の概念である。製品品質は製造に入ってから検証するものではなく、製剤設計の段階から備わっていないとすることはできない。つまり、規格が重要なのではなく、プロセスパラメータと製品品質の関連を正当化することが重要であるとしている。そのためには、実験計画法に基づき、開発時の成功例・失敗例などの経験を踏まえてプロセスパラメータ等を決定する必要がある。

製剤開発では、原料特性(例えば、粒子径分布や水分含量、流動性)、製造処理における選択しうる項目、製造工程パラメータについて、ある範囲にわたって製品性能に関するより高度な知識(knowledge)が蓄積される。この知識を基礎に、プロセスの理解(process understanding)を適切に示すことを製造科学(manufacturing science)という。知識が多く、製造科学が十分に示されるほど、製品品質に対するリスクは低くなる。

このリスクが少なく、品質が確保されることが確認された製造条件等の幅を設計領域(design space)という。上記の製造科学による裏づけにより、製品品質のばらつきと製品特性の関連が明確になれば、設計領域はより広い幅で設定できる。製造ではリスクを軽減するため、通常の規格やプロセスパラメータで示されるより狭い管理領域(control space)でコントロールされる。

以上の過程において、重要なパラメータを特定し、事前評価、(再)評価するために品質リスクマネジメントを応用することが有効である。製造科学に裏打ちされた堅牢なデータを用いた品質リスクマネジメントは、企業における情報に基づいた決定を容易にし、規制当局に対してリスクを管理する能力を保証し、設計領域の範囲内の変更(一変申請・届出)を容易にできる等、規制当局による監視レベルおよび範囲に影響を与えることが期待されている。

また、工程解析システム(プロセス解析工学)(PAT: process analytical technology)は知識の蓄積に大きく貢献する。例えば、PATによりコーティングの厚さと溶出の機構が明確になれば、コーティングの厚さをモニタリングするだけで、溶出試験を省略することも可能となる。

Q9の使用は強制ではない。しかし、品質リスクマネジメントの利用によるメリットを享受するためには、使わなければ利益は得られない(図11)。

2 品質リスクマネジメントの概要

(1) 品質リスクマネジメントに関するガイドライン

品質リスクマネジメントに関するガイドラインが2005年にステップ4文書として承認され、2006年9月にステップ5文書として厚生労働省より通知として発出されたことは既述のとおりである。ステップ4文書は、ICHウェブページ(<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>)より入手でき(図12)、ステップ5文書は、国立医薬品食品衛生研究所(<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/qindex.html>)および医薬品医療機器総合機構(http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)のウェブページよ



図12 内容(Slide 3)

目次

1. 序文
2. 適用範囲
3. 品質リスクマネジメントの原則
4. 一般的な品質リスクマネジメントプロセス
5. リスクマネジメントの方法論
付属書 I: リスクマネジメントの方法と手法
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
付属書 II: 品質リスクマネジメントの潜在用途
7. 定義
8. 参考文献

図13 内容(Slide 4)

り入手できる。

ステップ4文書の目次を図13に示す。本章では、目次に従ってステップ4文書(内容的にステップ5文書はステップ4文書と同じ)の内容を概説する。

(2)序文

本ガイドラインの目的は、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。他のICHの品質文書とは独立しているが、それら品質文書をサポートする基礎文書または資料となる。

本ガイドラインを読む上で、危害、ハザード、リスクの用語を理解することが重要である。これらの用語は、ガイドラインの「7 定義」に記載されている(以下)。

危害：健康への被害。製品品質の不良または安定供給の欠如による被害を含む。

ハザード：危害の潜在的な原因(ISO/IEC Guide 51)

リスク：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)

リスクマネジメントのプロセスを進めるにあたって、常に形式に従った方法(付属書Iに掲載されているリスクマネジメント手法)を用いることが適切とは限らないし、必要ということでもない。対象とするリスクに応じて、経験的な手法等、形式にとらわれない方法も許容できる。

(3)適用範囲

本ガイドラインの適用範囲には、原薬、製剤、生物由来医薬品およびバイオテクノロジー応用医薬品(製剤、生物由来医薬品およびバイオテクノロジー応用医薬品への原料、溶剤、添加剤、包装および表示材料の使用を含む)のライフサイクル全般における、開発、製造、配送、査察および承認申請/審査が含まれる(図14)。

(4)品質リスクマネジメントの原則

品質リスクマネジメントの主要原則は図15に示されるとおりである。

(5)一般的な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は、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

2. 適用範囲

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、生物由来医薬品及び**
バイオテクノロジー応用医薬品のライフサイクル全般
における、**開発、製造、配送、査察及び**
承認申請/審査が含まれる

ICH Q9
ICH Q9 専門委員会の一部のメンバーが専門家で作成したものであり、公式のポリシー/権限ではない 2006年7月/最終 2007年1月 slide 14

図14 内容(Slide 6)

3. 品質リスクマネジメントの原則

2つの主要原則:

品質に対する
リスク評価は
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

品質リスクマネジメント
プロセスにおける努力、
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 Q9
ICH Q9 専門委員会の一部のメンバーが専門家で作成したものであり、公式のポリシー/権限ではない 2006年7月/最終 2007年1月 slide 2

図15 内容(Slide 8)

たプロセスである。Q9ガイドラインは、品質リスクマネジメントのための新たな組織を設けることを要求しないが、通常は複数の分野の専門家からなるチームアプローチである(図16)。

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て適切な分野の専門家が含まれるべきである(図17)。また、意思決定者は、意思決

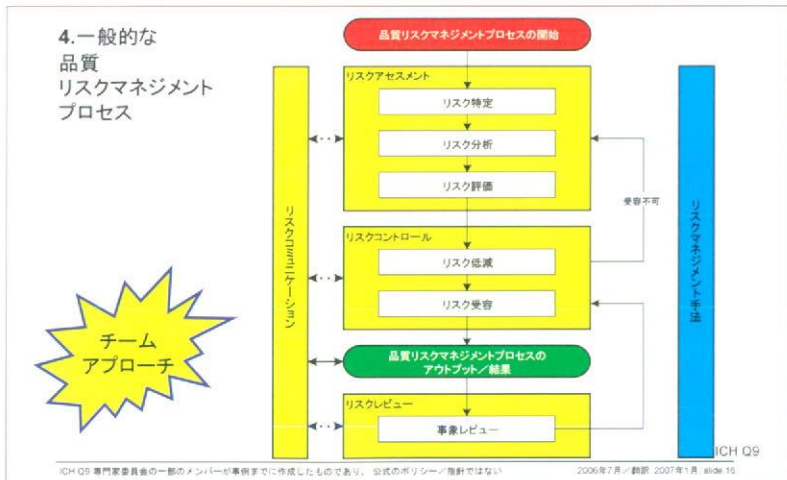


図16 内容(Slide 10)

4. 一般的な品質リスクマネジメントプロセス

チームアプローチ

- 常にはないが、通常複数の分野の専門家からなる専従チームが担当し、検討するリスクに関して適切な分野の専門家を含む。たとえば、以下のような分野がある。
 - > 品質部門
 - > 開発
 - > 技術／統計
 - > 規制
 - > 製造
 - > 営業及びマーケティング
 - > 法務
 - > 医学／臨床
 - > 及び...QRMプロセスに精通した者

ICH Q9 専門家委員会の一部のメンバーが事前に作成したものであり、公認のガイドライン（資料）ではない。 2006年7月 最終 2007年1月 改訂

図17 内容 (Slide 12)

4. 一般的な品質リスクマネジメントプロセス

意思決定者:
決定を行う能力
及び
権限を有する人又は人々

- 進行中の品質リスクマネジメントプロセスを推進することを保証する
- 調整
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プロセス
- 支援
チームアプローチ

経営者の責任

ICH Q9

ICH Q9 専門家委員会の一部のメンバーが事前に作成したものであり、公認のガイドライン（資料）ではない。 2006年7月 最終 2007年1月 改訂

図18 内容 (Slide 11)

定する能力を有するとともに、意思決定の権限を有する人(または複数の人)である(図18)。

品質リスクマネジメントの適用の事例を図19に示す。品質リスクマネジメントは、意思決定のための明確なルールがないか意思決定の正当化が必要と判断した場合に適用する。リスクアセスメントにおいては、以下の質問に直ちに答えられるような場合は形式にとらわれない方

法を、簡単に答えられない性質の問題に対しては、リスクマネジメント手法を使つての形式に従った方法を選択することが適切である(図19)。

- 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。

形式に従った方法を選択した場合の手順としては、チーム結成の合意、リスクマネジメント手法の選択、品質リスクマネジメントプロセスの実行というステップを踏む。品質リスクマネジメントプロセスは、おおむね次のとおりである。

リスクアセスメント

リスク特定：ハザードのリストアップ

リスク分析：各ハザードから危害に至る発生確率と重大性や検出性の考察

リスク評価：総合的にリスクを比較

リスクコントロール

リスク低減：受容可能なレベルを超えるリスクのあるハザードに対して策を講ずる。

リスク受容：対策後に総合的にリスクを評価して残存リスクを許容することに対して意思決定する。

リスクは、一般的に「発生確率」「検出性」「重大性」の積としてリスク優先数で評価する。発生確率は、事実として発生したデータを参照することによって把握できるいわば過去に対する考察であり、検出性は評価対象となる事象に対してどの程度リスク発生を知ることができるかという現在に対する考察である。一方、重大性は、

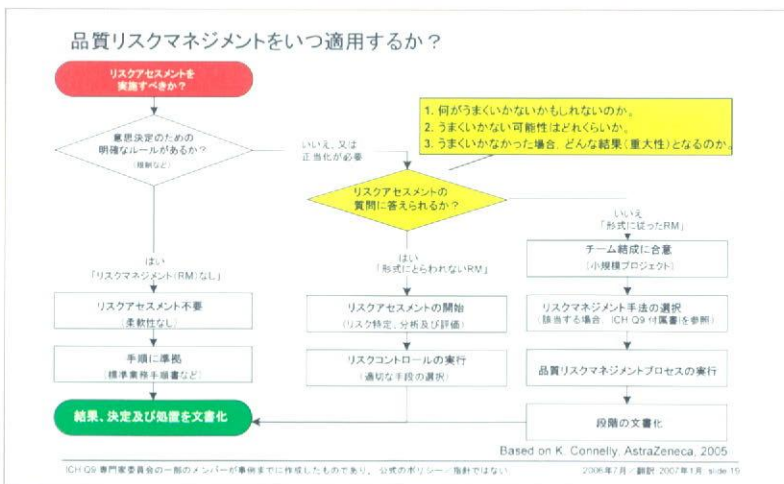


図19 内容 (Slide 14)

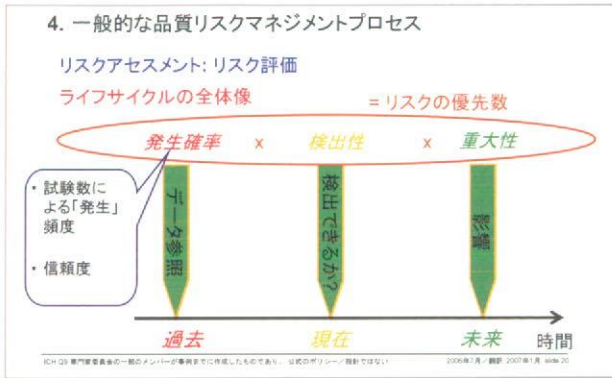


図20 内容(Slide 20)

危害が発生したと仮定した場合の問題の程度であり、これは未来に対する考察といえる(図20)。

残存するリスクは、意思決定を行う能力および権限を有する「意思決定者」が受容の意思決定をする。リスク受容のプロセスとしては、リスク低減が終了した後に、

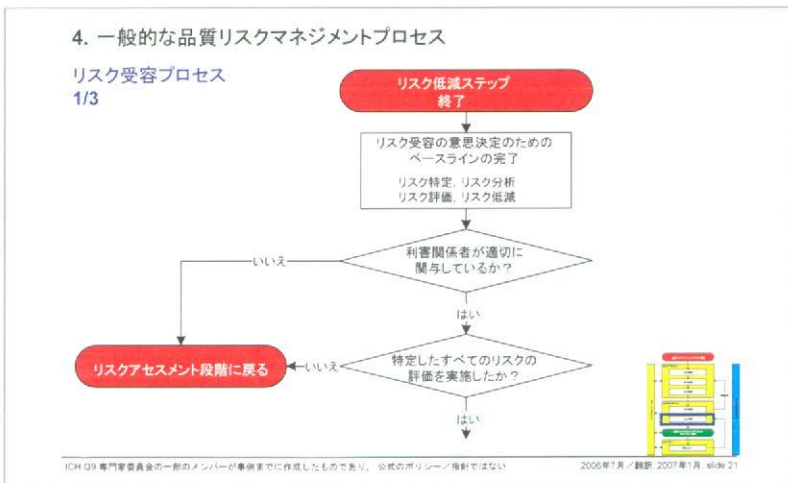


図21 内容(Slide 27)

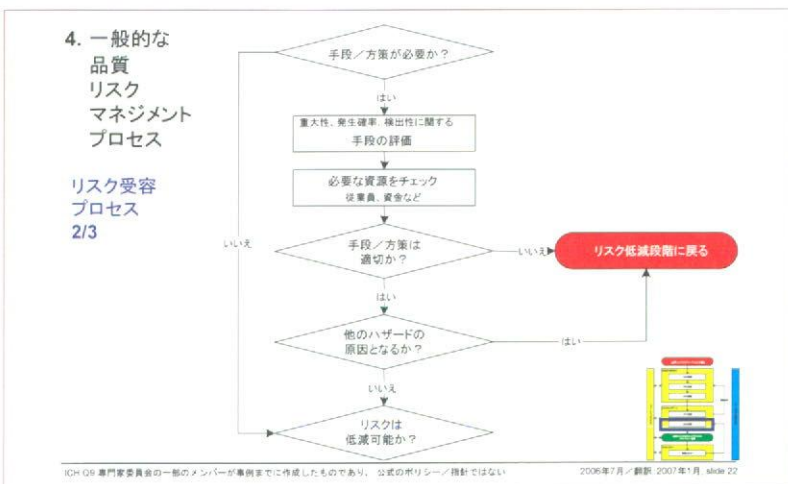


図22 内容(Slide 28)

利害関係者が適切に関与していないと判断される場合や、利害関係者が関与していても特定したすべてのリスクの評価を実施していないと判断される場合は、リスクアセスメントに戻る必要がある(図21)。一方、利害関係者が適切に関与し、特定したすべてのリスクの評価を実施した場合は、さらに判断のステップを進め、手段や方策が適切でない判断される場合や他のハザードの原因となりうると判断される場合は、リスク低減に戻る必要がある(図22)。これらのステップを経て問題ないと判断される場合は、さらに判断のステップを進め、最終的に低減されたリスクを受容するかしないかの判断に進み、受容できない場合は、リスクアセスメントに戻る必要があるが、受容できると判断した場合に意思決定者は文書に署名してリスクコミュニケーションの準備が終了する(図23)。

リスクコミュニケーションは、リスクとそのマネジメントに関する情報を意志決定者とその他の者との間の双方で共有することである。リスクコミュニケーションは、主にはリスクマネジメントプロセスを帰結した後に文書化したものをアウトプットとして情報共有する流れ(品質リスクマネジメントプロセスの図における実線)となるが、それ以外にも、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することができる(品質リスクマネジメントプロセスの図における点線)。

(6) リスクマネジメントの方法論

従来、品質に係るリスク(図24)は、観察結果の集積や傾向といった経験的手法等によって評価(序文に記載される「形式にとらわれない方法」)されており、この方法は許容されるが、加えて、一般的なリスクマネジメント手法等を利用することが可能である(序文に記載される「形式に従った方法」)。

(7) 企業および規制当局の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、品質システムに統合されると、科学的根拠に基づく現実的な意思決定を支援するプロセスとなる(図25)。

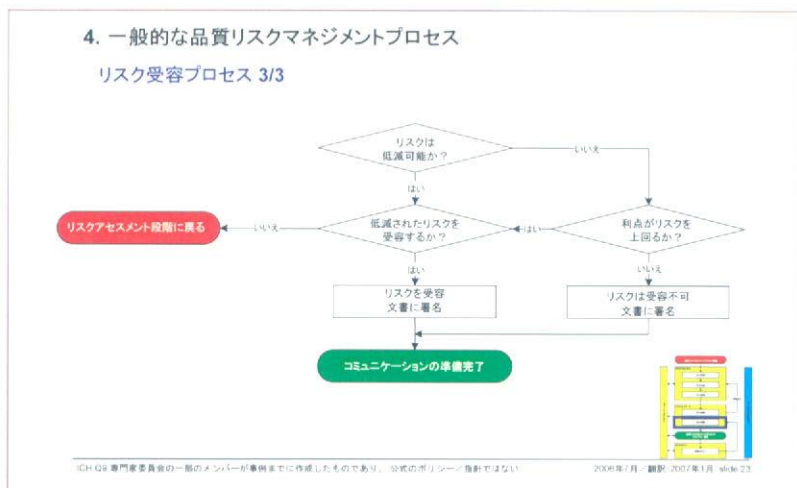


図23 内容 (Slide 29)

- #### 品質に係るリスクの管理に関する項目
- システムリスク(施設及び人)
 - > たとえば、インターフェイス, 作業者のリスク, 環境, 設備, IT, 設計因子などの要素
 - システムリスク(組織)
 - > たとえば, 品質システム, 制御, 測定, 文書, 規制の遵守
 - プロセスリスク
 - > たとえば, プロセスの操作や品質パラメータ
 - 製品リスク(安全性及び有効性)
 - > たとえば, 品質の特性: 規格に従って測定されたデータ
- ICH Q9 専門家委員会の一部のメンバーが共同で作成したものであり、正式のポリシー/手順ではない。 2009年7月 最終: 2007年1月 slide 24

図24 内容 (Slide 36)

- #### 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
- 「科学に基づく」意思決定の根拠を与える
 - 企業が遵守すべき規制要件が免除されるわけではない
 - 規制当局の薬事監視の範囲及びレベルに影響を与えるかもしれない
 - QRMの厳密さや形式の程度は, 問題の複雑さ及び/又は重大性に比例する
 - 既存のガイドラインの更新にはQRMの原則を適用する
- ICH Q9 専門家委員会の一部のメンバーが共同で作成したものであり、正式のポリシー/手順ではない。 2009年7月 最終: 2007年1月 slide 25

図25 内容 (Slide 43)

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する事例は付属書Ⅱにリストアップされている。

(8) 付属書Ⅰ：リスクマネジメントの方法と手法

付属書Ⅰには、企業と規制当局(所轄官庁)双方が品質リスクマネジメントに用いる可能性のある主要な手法の概要と参照文献が示されている。付属書Ⅰは、手法の完全なリストアップではない(図26)。

(9) 付属書Ⅱ：品質リスクマネジメントの潜在用途

付属書Ⅱには、企業と規制当局(所轄官庁)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事例がリストアップされている(図27, 28)。

3 リスクマネジメント手法

リスクマネジメントの方法として、形式に従った方法

を選択した場合には、リスクマネジメント手法を使うことになる。付属書Ⅰは以下に記載するリスクマネジメント手法をリストアップしているが、これは完全なリストではなく、ガイドラインに記載されていない手法であっても適切な手法であると判断した場合には用いることができる。

- ・リスクマネジメントを促進する基本的な方法

- #### 付属書Ⅰ: リスクマネジメントの方法と手法
- いくつかの主要な手法の概要と参照文献を提示
 - 製薬企業と規制当局がQRMに適用できる可能性
 - 完全なリストではない
 - どのような手法又は手法群であっても, QRM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
 - 各手法について以下を示す
 - > 簡単な説明と参照文献
 - > 強みと弱み
 - > 単に説明のための例
- ICH Q9 専門家委員会の一部のメンバーが共同で作成したものであり、正式のポリシー/手順ではない。 2009年7月 最終: 2007年1月 slide 26

図26 内容 (Slide 39)

付属書II: 品質リスクマネジメントの潜在用途

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
- > 訓練及び教育
- > 品質欠陥
- > 監査/査察
- > 定期的なレビュー
- > 変更マネジメント/変更管理
- > 継続的な改善



ICH Q9 専門委員会委員会の一部のメンバーが委員までに作成したものであり、正式のガイドラインを構成してはいない。 2006年7月、最終 2007年1月、slide 27

図27 内容(Slide 45)

付属書II: 品質マネジメントシステム実施のための潜在機会

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

- > 査察及び評価業務



製薬企業の業務活動の一環としての品質リスクマネジメント

- > 開発
- > 施設、設備、ユーティリティ
- > 資材管理
- > 生産
- > 試験検査室管理及び安定性試験
- > 包装及び表示



ICH Q9 専門委員会委員会の一部のメンバーが委員までに作成したものであり、正式のガイドラインを構成してはいない。 2006年7月、最終 2007年1月、slide 28

図28 内容(Slide 46)

- ・ 欠陥モード影響解析(FMEA)*
- ・ 欠陥モード影響致命度解析(FMECA)**
- ・ 故障の木解析(FTA)***
- ・ ハザード分析と重要管理点(HACCP)
- ・ 潜在危険および作動性の調査(HAZOP)
- ・ 予備危険源分析(PHA)
- ・ リスクランキングとフィルタリング
- ・ 支援統計手法

それぞれの手法は、評価対象に応じて適切に選択することでより効果を得ることができる。手法の選択の一例を図29に、リスクマネジメント手法の使い分けに関するコンセプト例(Dr. Claycamp/ICH Q9ラポーター/FDA)を図30に示す。

* 故障モード影響解析ともいう。
 ** 故障モード影響致命度解析ともいう。
 *** フォールトの木解析ともいう。

(1) 欠陥モード影響解析(FMEA)

FMEA(Failure Mode Effects Analysis)は、欠陥モード影響解析と呼ばれ、製品およびプロセスについて、問題が発生する前に潜在的な欠陥モードを評価し、欠陥を除外、低減またはコントロールする方法である。

当該作業に適した手法を選択すること:例

考えられる方法/ 手法の使用分野	一般 → 詳細			
	システム リスク (施設および人)	システム リスク (組織)	プロセス リスク	製品リスク (安全性および 有効性)
リスクランキングと フィルタリング	X	X	X	
欠陥モード影響解析(FMEA)		X	X	
ハザード分析と重要管理点 (HACCP)		X	X	
プロセスマッピング			X	
フローチャート			X	X
統計手法				X
チェックシート	X			X

ICH Q9 専門委員会委員会の一部のメンバーが委員までに作成したものであり、正式のガイドラインを構成してはいない。 2006年7月、最終 2007年1月、slide

図29 付属書 I : リスクマネジメントの方法と手法(Slide 7)

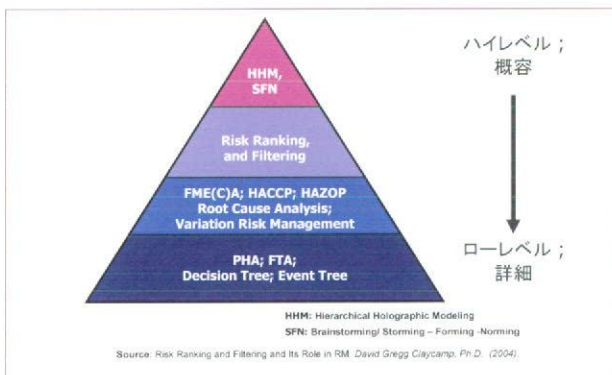


図30 リスクマネジメント手法

したがって、この解析を進めるにあたっては、解析を行うチームがプロセスをいかに理解しているかが大きなポイントであり、大きい複雑な工程の場合には管理可能なくつかのステップに分けて進められる。

欠陥モード影響解析の適用分野は次の通りである。

- ・ リスクの優先度を付けたり、リスクコントロール活動のモニタリングをするために用いることができる。
- ・ 設備および施設に適用でき、リスクの高い工程や重要なパラメータを特定するため、製造工程の解析に用いられる。

FMEAの進め方は、次の7つのステップに従って進められる。

① チームを結成する

FMEAのチームは、製造・技術、品質等の各分野からプロセスの習熟度が異なる人で構成される。

② 既知および予想される欠陥モードを特定する

チーム全員で、既知の問題のリストを作成し、さらにブレインストーミングにより潜在的な欠陥モードを特定する。

③ 重大性、確率および検出性の検討

確定した各欠陥モードに対して、重大性、確率および

重大性(欠陥の結果)

- 10 最大
 - ・ 品質に重大な影響が及ぶことが予測される(製品が規格外れ、「専門家による意見」は不可能)
- 7 高
 - ・ 品質に相当な影響が及ぶことが予測される(規格を満たさない、安定性データなし、「専門家による意見」は可能)
- 3 中
 - ・ 品質に軽微な影響が及ぶことが予測される(規格を満たさない、安定性データは得られる)
- 1 低
 - ・ 製品の品質に影響がないか、又は軽微である(品質は規格内)

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが事例までに作成したものであり、会社のポリシーで設計ではない。2006年7月・更新: 2007年1月 slide 2

図31 欠陥モード影響解析(FMEA) (Slide 7)

検出可能性(欠陥を発見する能力)

- 4 通常は検出されない
 - ・ 欠陥は見逃されることがきわめて多く、検出されない(技術的な解決策はなく、手動でのコントロールもできない)
- 3 検出されない可能性が高い
 - ・ 欠陥は監視できるとと思われる(手動のコントロール、スポットチェック)
- 2 定期的に検出される
 - ・ 通常、欠陥は検出される(手動によるコントロール、統計的コントロールを用いた日常業務)
- 1 常に検出される
 - ・ 欠陥は必ず検出することができ、検出される(モニタリング、技術的な解決策がある)

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが事例までに作成したものであり、会社のポリシーで設計ではない。2006年7月・更新: 2007年1月 slide 4

図33 欠陥モード影響解析(FMEA) (Slide 9)

確率(欠陥が発生する可能性)

- 8 定期的な故障
 - ・ 定期的に発生することが予想される
- 4 反復的な故障
 - ・ 低頻度で発生すると予想される
- 2 不定期な故障
 - ・ 稀に発生すると予想される
- 1 欠陥が考えられない
 - ・ 欠陥の可能性は低い

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが事例までに作成したものであり、会社のポリシーで設計ではない。2006年7月・更新: 2007年1月 slide 1

図32 欠陥モード影響解析(FMEA) (Slide 8)

検出性をそれぞれ評価する。重大性(S)とは、欠陥が発生した場合の結果の重大性を示す。確率(P)は、欠陥が発生する可能性を示す。検出性(D)は、欠陥を発見する能力を示す。それぞれの一般的な評価基準と点数の例を図31~33に示す。それぞれの点数評価が終わったら、次にSPDを掛け合わせてリスク優先数(RPN; Risk Priority Number) = (S) × (P) × (D)を算出する。

また、各評価点を10点と一律に決めた場合の医薬品の

事例を図34に示す。

④ 処置の決定

おのおのの欠陥モードについてRPNが算出できたら、一定以上のRPNあるいは一定以上の重大性を示す欠陥モードを、除外、低減またはコントロールできる処置を検討する。

⑤ 順位付けの再検討

推奨される処置後のRPNを再計算し、再度リスク順位付けを行う。

⑥ 残留リスクの決定

一定のRPN以下となった欠陥モードについては、残留したリスクとして決定される。

⑦ まとめ

今までの経緯を記録としてまとめて確認するとともに、リスクレビューを行う。残留リスクについて一定のRPN以下の場合には処置を必要としないことを確認するとともに、推奨される処置については、担当の責務および期限を明確にする。処置についてはマネジメントの承認が必要であり、今後のフォローアップについては担当

者が決められる。

次に、具体的な事例として、乾燥工程・造粒工程の例を示す。

図35、36は、乾燥工程の例である。重大性(S)については、死亡を10点、確率(P)については、1日1回以上欠陥が発生する場合を10点、検出性(D)については、検出不可能を10点とし、RPNを計算している。RPNが100以上、あるいは重大性(S)が5以上の欠陥モード4つについて推奨される処置を講じ、RPNを低減していることがわかる。

次に造粒工程の例を示す。

重大性/確率/検出性(SPD)

ランキング	重大性(S)	確率(P)	検出性(D)
1	設計上の最終的な製品性能に対して無視できる影響	これまで起こったことがなく、今後も起こる可能性は低い	常に製品が顧客に届く前に欠陥を検出することができる
3	患者/ユーザーが不便/苦痛が感じられる		偶然及び系統誤差のいずれについても99%を上回る信頼度で検出できる
4	患者/ユーザーに医学的介入を必要としない不快感(注射時の痛みや長時間の発熱など)をもたらす可能性がある程度予想される	少量生産品 これまで起こったことはないが起こる可能性はあるか、又は同様の製品で起こったことがある 大量生産品 2年に1回程度、問題が起こっている	系統誤差に対する検出の信頼度は95%超と高い 偶然誤差に対する検出の信頼度は95%未満と低い
5	故障により、患者/ユーザーに医学的介入を必要とする非永久的な症状(抗生物質を必要とする感染など)を引き起こす可能性がある程度予想される	少量生産品 5年に1回程度起こっている 大量生産品 年1回以上起こっている	
8	故障により、患者/ユーザーに永久損傷(歯痛、昏倒など)を引き起こす可能性がある程度予想される	問題は年3回以上起こっている	偶然又はきわめて軽微な誤差が検出される信頼度はなく、たとえば95%未満
10	故障により、患者/ユーザーの死亡を引き起こす可能性がある程度予想される	パッチ/バイアル/事業の>1%で起こっている	顧客に届く前に欠陥を検出することは事実上不可能

PhRMA: Mendison, Menston & Associates, Inc
ICH EWG ロンドン, 2004年3月

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが事例までに作成したものであり、会社のポリシーで設計ではない。2006年7月・更新: 2007年1月 slide 5

図34 欠陥モード影響解析(FMEA) (Slide 13)

1.2: 欠陥モード影響解析 (FMEA)
乾燥工程

ランキング	重大性 (S)	確率 (P)	検出性 (D)
10	死亡	1日1回以上	検出不可
9	↓	3~4日に1回	きわめて軽微
8	永久損傷	週1回	非常に軽微
7	↓	月1回	軽微
6	一時的な損傷	3か月に1回	低い
5	↓	半年に1回	中等度
4	報告/不満足	年1回	中程度に高い
3	↓	1~3年に1回	高い
2	通知/報告なし	3~5年に1回	非常に高い
1	↓	5年に1回未満	ほとんど確実

ICH Q9 専門家委員会の一部のメンバーが事例までに作成したものであり、公式のポリシー指針ではない
2006年7月/翻訳: 2007年1月, slide 8

図35 欠陥モード影響解析 (FMEA) (Slide 15)

1.2: 欠陥モード影響解析 (FMEA)
乾燥工程

工程	可能性のある原因	RPN	推奨される処置	S	P	D	RPN
1. セットアップ	オペレータの着衣の乱れ	120	長い手袋とゴーグルの使用	3	2	8	48
	設備の洗浄不十分	112	洗浄手順の変更	7	2	4	56
2. 乾燥開始	吸気フィルターの損傷	126	メンテナンス期間の変更	7	2	6	84
	温度計の損傷	63	キャリブレーション期間の変更	7	2	3	42
3. 温度維持	不安定な空気供給量	40	—	2	4	5	40
	タイマーの損傷	8	—	2	2	2	8
	高い露点	27	—	3	3	3	27
	不均一な温度分布	45	—	3	5	3	45

RPNが100を超えれば処置をとる
重大性が5を上回れば処置をとる
処置後に残留する重要パラメータ: より厳格なコントロールが必要
RPN: リスク優先数 = S * P * D
Based on Takayoshi Matsumura, Esai Co.
2006年7月/翻訳: 2007年1月, slide 7

図36 欠陥モード影響解析 (FMEA) (Slide 18)

1.2: 欠陥モード影響解析 (FMEA)

- 調整可能なパラメータが少なく、手動操作によって多くの問題が起こる可能性があるため、造粒工程について分析する

重大性 (結果)	
3: 高	品質に相当な影響が及ぶことが予測される (規格に不適合)
2: 中	品質に軽度の影響が及ぶことが予測される (規格に不適合)
1: 軽微	製品の品質に軽微な影響が及ぶ可能性がある (品質は規格範囲内)
確率	
4: 常時みられる欠陥	頻繁に起こることが予想される
3: 反復的な欠陥	時折起こることが考えられる
2: 時折みられる欠陥	稀に起こることが予想される
1: 欠陥が起こる可能性は低い	起こるとは考えられない
検出性	
3: おそろ (検出できない)	故障が見逃されるか、又は欠陥を検出できない (現状では技術的な方法がない)
2: 検出できる場合もある	欠陥は見逃される可能性がある (手動のコントロール, 常に統計的なコントロールを実施)
1: 検出可能	欠陥は検出可能であり、検出される (たとえば、統計的手法を用いて)

S. Rönninger, Roche
2006年7月/翻訳: 2007年1月, slide 9

図37 欠陥モード影響解析 (FMEA) (Slide 19)

欠陥モードとしては、造粒工程は調整可能なパラメータが少なく、手動操作によって多くの問題が起こる可能性が高いのが特徴となっている。

図37から、重大性 (S) については、1-3点、確率 (P) については1-4点、検出性 (D) については、1-3点としてRPNを計算していることがわかる。

また図38より、大半の欠陥モードについてリスク低減を図り、RPNが最大でも9まで低減していることがわかる。

次に、欠陥モードを、重大性/結果と

欠陥モード影響解析 (FMEA)

リスクアセスメント		リスク低減											
下位工程	事象 (欠陥モード)	影響	重大性 (S) [1<S<3]	確率 (P) [1<P<3]	検出性 (D) [1<D<3]	RPN	処置 リスク低減案	重大性 (S) [1<S<3]	確率 (P) [1<P<3]	検出性 (D) [1<D<3]	RPN	検量	
湿式ふるい後の乾燥	温度	分解物の規格に不適合	2	4	1	8	2重の温度測定の実施	1	1	1	1	7	規格の範囲を外れると自動停止; バッチ記録による温度モニタリング
造粒乾燥	含水量	分解物の規格に不適合	2	3	1	6	オンラインNIR (近赤外線分析装置) の導入 工程管理分析の導入	2	1	1	2	4	間接測定
造粒	結合時間	崩壊の規格に不適合	3	3	1	9	作業員による変動の低減	2	2	1	4	2	直接測定; 長時間を要する
造粒	電力消費量	崩壊の規格に不適合	3	2	1	6	最終の空運転結合時間の検証	2	1	2	4	2	間接測定; 不明確
事前混合	混合時間	含有物の均一性の規格に不適合	3	2	3	18	作業員による変動の低減	3	3	1	9	0	オペレータの知識、動力消費量に依存; その時点では自動化が不可能
事前混合による造粒	水分添加速度	崩壊および結塊の規格に不適合	3	3	3	27	含有物の均一性に対する工程管理測定	3	2	1	6	12	有効性に影響
事前混合による造粒	水分添加方式	崩壊および結塊の規格に不適合	3	1	1	3	解析 (粒子ふるい分けの解析); 定量ポンプの使用	3	2	1	6	21	数値で適切な粒子を得るため
造粒	添加剤の品質	すべてのパラメータを再評価する必要あり	3	4	3	36	噴霧ノズルの設置	1	1	1	1	2	数値で適切な粒子を得るため
造粒	原薬の品質	すべてのパラメータを再評価する必要あり	3	4	3	36	物理的特性に関する内部規格 (密度、metability [metability 溶解性]、ぬれ性など) を変更する	1	2	2	4	32	供給者に連絡
総括	コントロール実施前のリスク		最大平均			36	コントロール実施後のリスク	最大平均			9	32	
			最小			17		最小			4	10	
						3					1	0	

ICH Q9 専門家委員会の一部のメンバーが事例までに作成したものであり、公式のポリシー指針ではない

S. Rönninger, Roche
2006年7月/翻訳: 2007年1月, slide 9

図38 欠陥モード影響解析 (FMEA) (Slide 20)

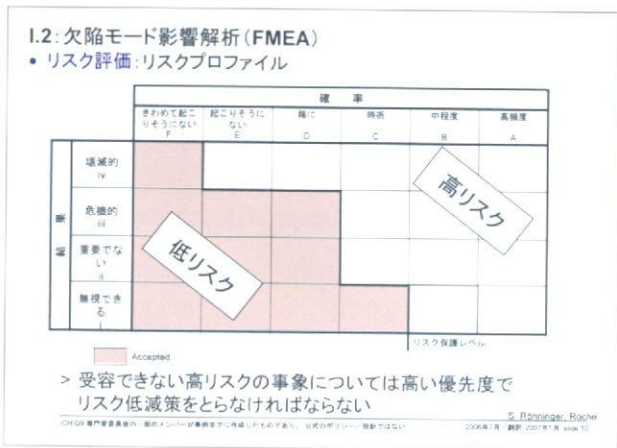


図39 欠陥モード影響解析 (FMEA) (Slide 26)

確率で評価し、二次元のマトリックス表に落とし込んだリスクプロファイルを紹介する。

縦軸に重大性をとり、「壊滅的」・「危機的」・「重要でない」・「無視できる」の4段階に分ける。横軸には確率をとり、「高頻度」から「極めて起こりそうにない」までの6段階に分ける。この24の箱に欠陥モードを落とし込んだのが、図39のリスクプロファイルである。この箱が原点から対角線に離れるに従って、高リスクとなり、優先的にリスク低減を取らなければならないこととなる。残留リスク等を評価し、企業として受容できない欠陥モードを明確に処置につなげるために使用される。

最後に、FMEAは、リスク分析の手法として、適応の容易なツールであるが、多くの時間・人材等の資源を要し、多くの限界もあることを知らなければならない。

(2) 欠陥モード影響致命度解析 (FMECA)

FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis) は、欠陥モード影響致命度解析と呼ばれ、FMEAと同様に、製品およびプロセスについて、問題が発生する前に潜在的な欠陥モードを評価し、欠陥を除外、低減またはコントロールする方法である。FMEAと異なる部分は、各欠陥モードの特定までは同じであるが、確率・検出性を評価するときに、重大性の程度を組み入れて拡張したことである (図40)。

(3) 故障の木解析 (FTA)

FTA (Fault Tree Analysis) は、主として他の分析によって特定した原因を分析する手段であり、想定した製品または工程の“機能の欠陥”から出発する。明確な機能の欠陥に導くことができる原因または原因の組み合わせ

せを正確に指摘するための演繹的な(トップダウン)解析技法である。

FMEAが、中間製品の欠陥の結果として、生じる機能の欠陥を特定するための帰納的な(ボトムアップ)解析技法であるのと対照的である (図41)。

FTAの結果は、故障モードの木(故障樹)の形で図式的に表される (図42)。機能の欠陥の原因である、次の一段低い機能システムレベルにおける故障モードに注目し、その故障モードについて可能性のある根本原因を特定す

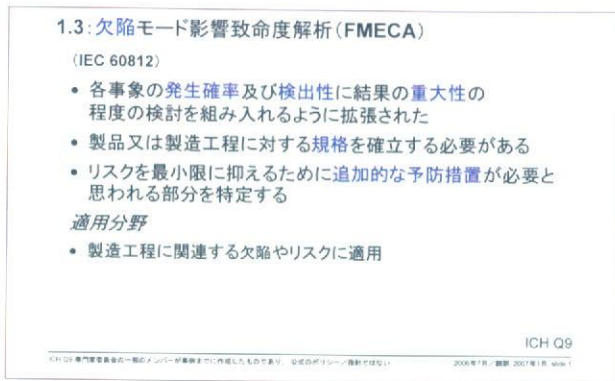


図40 欠陥モード影響致命度解析 (FMECA) (FMEA Slide 32)

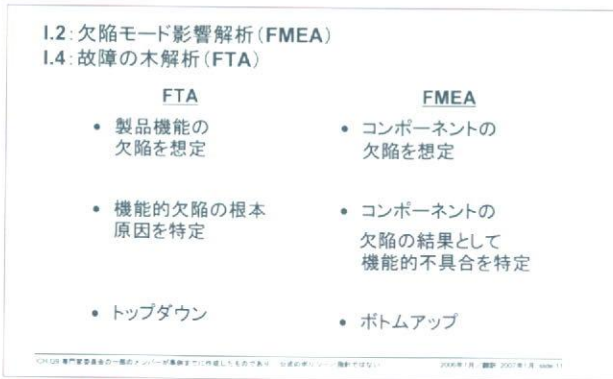


図41 故障の木解析 (FTA) (Slide 11)

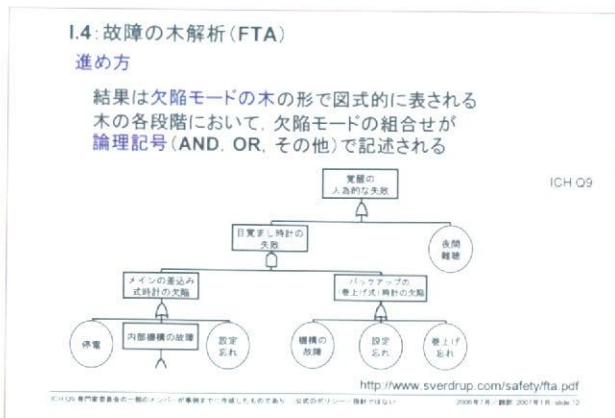
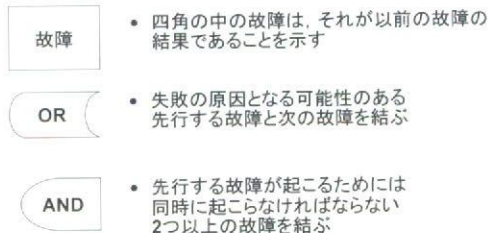


図42 故障の木解析 (FTA) (Slide 3)

I.4: 故障の木解析 (FTA)

● 基本記号: 基本的な流れ



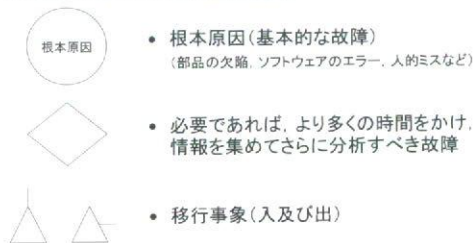
Source: Overview of Risk Management Techniques, Robert C. Merson, PhD (2004)

ICH Q9 専門委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のガイダンス文書ではない。2006年7月・最終更新: 2007年1月, slide 13

図43 故障の木解析 (FTA) (Slide 4)

I.4: 故障の木解析 (FTA)

● 基本記号: エンドポイントと結合記号



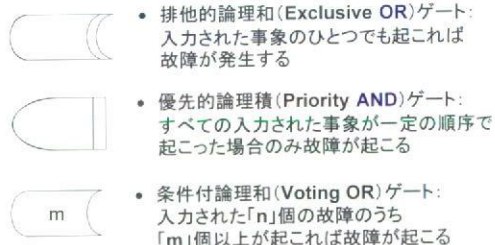
Source: Overview of Risk Management Techniques, Robert C. Merson, PhD (2004)

ICH Q9 専門委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のガイダンス文書ではない。2006年7月・最終更新: 2007年1月, slide 14

図44 故障の木解析 (FTA) (Slide 5)

I.4: 故障の木解析 (FTA)

● 追加的記号



Source: Overview of Risk Management Techniques, Robert C. Merson, PhD (2004)

ICH Q9 専門委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のガイダンス文書ではない。2006年7月・最終更新: 2007年1月, slide 15

図45 故障の木解析 (FTA) (Slide 6)

る。機能的レベルにおける故障モードを一段ごとに特定し、順次低いシステムレベルまで追跡することによって、求めるシステムレベルにまで到達する。これによって、想定された原因に至るまでの連鎖経路が明らかになる。

故障樹の各システムレベルにおいて、故障モードの組み合わせ等は論理記号 (AND, OR, その他) で記述する (図43~45)。図式的な表現であるので、システムの挙動および関連要因を理解することが容易であるが、故障樹が大きくなるとともに、その処理にコンピュータが必要になることがある。

FTAは、以下の場合に適している。

- ・ 意図した改善策が確実に問題点を解決し、他の問題を引き起こさないことの確認
- ・ 苦情または逸脱の調査における根本原因の完全な理解
- ・ 複数の要因が特定の問題点に及ぼす影響の評価

FTAは、回顧的、可視効果的に優れていることから、体系的なアプローチが可能となり、異なる性能目的を持ついくつかの機能的に関連/依存するサブシステムで構成されるような複雑なシステムの解析に特に適している。ただし、人的ミスの予測が困難であったり、1つのシステムに対して多数の故障樹の作成が可能となるなどの限界もある。

(4) ハザード分析と重要管理点 (HACCP)

食品分野から始まったHACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) は医薬品分野にも応用されている (図46) (記載のWHO文書を参照)。

HACCPを進めるにあたっては、広範囲の専門知識を有するメンバーによるチームを構成し、下記の手順に基づき、主たる7つの原則を的確に実施する必要がある

I.5: ハザード分析と重要管理点 (HACCP)

「製品品質, 信頼性, 安全性を保証するための系統的, 予見的かつ予防的方法」

WHO: <http://www.who.int/medicines/library/qsm/trs908/trs908-7.pdf>
Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals (ハザード分析と重要管理点 [HACCP] 手法の医薬品への応用), WHO Technical Report Series No 908, Annex 7, WHO, Geneva, 2003

ICH Q9

ICH Q9 専門委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のガイダンス文書ではない。2006年7月・最終更新: 2007年1月, slide 16

図46 ハザード分析と重要管理点 (HACCP) (Slide 2)

I.5: ハザード分析と重要管理点 (HACCP)

進め方

1. ハザード分析の実施: プロセスの各段階における防止手段を特定する
2. 重要管理点 (CCP) の決定
3. 目標レベル及び重要管理限界の設定
4. CCPのモニタリング方法の設定
5. CCPが管理範囲外になった場合に取られるべき改善措置の設定
6. HACCPが有効に機能していることを検証するための手順の設定
7. すべての手順の文書化と記録の維持管理システムの確立

ICH Q9

WHO文書を参照のこと

ICH Q9 専門委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のガイダンス文書ではない。2006年7月・最終更新: 2007年1月, slide 17

図47 ハザード分析と重要管理点 (HACCP) (Slide 3)

I.5: ハザード分析と重要管理点 (HACCP)

適用分野

- 物理的、化学的及び生物学的ハザード(微生物汚染を含む)に関係するリスクの特定及び運営管理のために用いる
- 重要管理点(重要なパラメータ/変数)の特定を支援するのにプロセスを十分に包括的に理解されている場合に有用
- 製造工程における重要点のモニタリングを容易にする

ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが参加して作成したものであり、公式のガイダンス文書ではない。 2006年7月・最終 2017年1月 40/36 78

図48 ハザード分析と重要管理点(HACCP) (Slide 4)

(図47)。

チームは準備段階として、処方や物理化学的特性等の製造プロセスの記述を行った後、これらを前提にブロック図等を用いてフロー図を作成する(準備段階)。

原則1では作成されたフロー図に従い、潜在的なハザードのリストを作成し、その危害の重大性と発生確率を評価する。

原則2では意思決定樹による解析等が用いられる。

原則3の重要管理限界の設定に際しては科学的な基礎に基づき決定されることが重要である。

原則4ではモニター結果の記録、管理、逸脱処理に関する手順をあらかじめ定めておかねばならない。

原則5で扱う手順についてはGMP面だけでなく、安全性等を含めた広範囲の検討をしておく。

原則6では記録・手順の照査のほか、変更時等における再検証、監査が実施される。

原則7として以上の作業に関する記録の維持管理を行う。

HACCPは物理的(異物混入等)、化学的(化学物質汚

I.5: ハザード分析と重要管理点 (HACCP)

- 系統的、予見的、かつ予防的なリスクアセスメント手法が機械のパラメータの調整に役立つことから、錠剤製造工程について分析する

連続的なオペレータによるコントロールを必要としない自動機械

品質のハザード	重要管理点 (CCP)	目標レベル	管理基準	摘要
外觀の規格への影響	速度	400 000	< 400 000	調整するパラメータを固定
硬度の規格への影響	打錠圧	15 kN	13~16 kN	錠剤の重量、厚み及び硬度の関数
分析値の規格への影響	重量変動	200 mg	180~220 mg	±10%

ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが参加して作成したものであり、公式のガイダンス文書ではない。 2006年7月・最終 2017年1月 40/36 30

図50 ハザード分析と重要管理点(HACCP) (Slide 6)

I.5: ハザード分析と重要管理点 (HACCP)

摘要	CCPを監視するためのシステム	CCPが管理範囲外になった場合の考えられる修正措置	記録の維持
調整するパラメータを固定	設備による(自動化)	< 含量均一性が規格範囲外	オンラインのバッチ記録
錠剤の重量、厚み及び硬度の関数	設備による(自動化)	錠剤の自動排出	オンラインのバッチ記録
±10%	重量の工程管理	不適合(100%質量コントロール)	バッチ記録中の分析データ
	打錠圧	錠剤の自動排出	オンラインのバッチ記録
安定性に関する出荷基準	安定性試験	管理基準(50 N以上)	安定性試験
生産中の最適化	外觀の工程管理	機械のパラメータを調整	オンラインのバッチ記録

ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが参加して作成したものであり、公式のガイダンス文書ではない。 2006年7月・最終 2017年1月 40/36 21

図51 ハザード分析と重要管理点(HACCP) (Slide 7)

染等)、および生物学的危害(微生物汚染を含む)の観点からリスクを特定し管理する目的に適用され、重要管理点のモニタリングを容易に行うことを可能にするが、あらかじめ製品や製造プロセスが十分に理解されていることが前提となる(図48)。

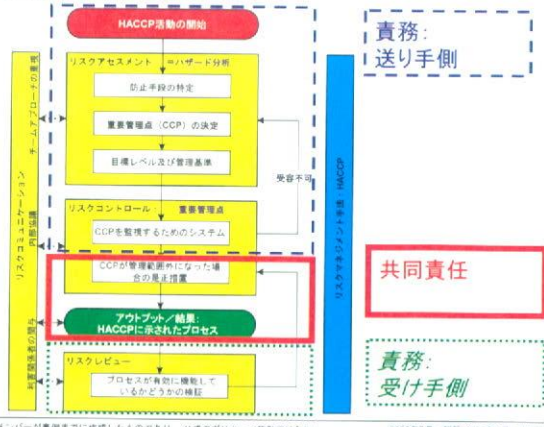
図49は製造施設の変更時または技術移転時、例えば製薬業者(送り手側)と製造販売業者(受けて側)間の責任の所在を明確化した上でのHACCPプランの適用例が記載されている。

図50、51は錠剤製造工程を7つの原則に従って分析し、HACCPプラン(総括表)としてまとめたものである。この総括表はパラメータ調整に役立たせることができる。

一方、複雑な医薬品製造工程においては、HACCPだけでは対応しきれない場合が想定されるが、例えばFMEAや統計手法と組み合わせ、図52に記載される利点を有効に活用することで、リスクマネジメントの強化を行うことができる。

I.5: ハザード分析と重要管理点 (HACCP)

- 製造施設の変更又は技術移転



ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが参加して作成したものであり、公式のガイダンス文書ではない。 2006年7月・最終 2017年1月 slide 19

図49 ハザード分析と重要管理点(HACCP) (Slide 5)

I.5: ハザード分析と重要管理点 (HACCP)

経験

• 利点

- > 異なる機能グループにまたがるチームワーク
- > 資格認定と検証においてきわめて類似した原則の使用
- > 重要管理点 (CCP) は重要プロセスパラメータと同様

• モデルの限界

- > 別の手法と組み合わせなければならない(たとえば、FMEA、統計手法)
- > 複雑なプロセスには不適
- > 解析担当者がプロセスを理解していると仮定
- > リスクコントロール活動ではほとんどのCCPを取り上げる必要がある
- > リスクの定量化には他のモデルの使用が必要になる場合がある

ICH Q9 専門家委員会の一員がメンバーが承認した作成したものであり、正式のガイドラインを指すではない。 2006年7月 / 最終版: 2007年1月 slide 22

図52 ハザード分析と重要管理点 (HACCP) (Slide 8)

I.6: 潜在危険及び作動性の調査 (HAZOP): 指針用語

指針用語	説明	注釈
NO, NOT, NONE	機能の完全な欠除	どの部分も機能していないが、何も起こらない
MORE	定量的な増加 又は 定量的な減少	流量や温度などの量及び特性に加え、加熱や反応などの機能にも適用される
LESS	定量的な増加 又は 定量的な減少	すべての所望の機能及び動作が達成され、さらにそれ以外のことも起こる。一部の機能だけが達成され、それ以外は達成されない。
AS WELL AS PARTIALLY	定量的な増加 又は 定量的な減少	逆方向の流れや可逆的な化学反応など、主として機能に適用される。また、解毒剤の代わりに毒物、L-光学異性体の代わりにD-光学異性体などのように材料にも適用される。
REVERSE	所望の機能の論理的な逆転	元の機能が働かず、まったく別のことが起こる。
OTHER	全面的な入れ替え	元の機能が働かず、まったく別のことが起こる。

ICH Q9 専門家委員会の一員がメンバーが承認した作成したものであり、正式のガイドラインを指すではない。 Maxson, (2004年7月 / 最終版: 2007年1月 slide 24)

図54 潜在危険及び作動性の調査 (HAZOP) (Slide 5)

(5) 潜在危険および作動性の調査 (HAZOP)

HAZOP³⁾ の基本は“指針用語検査”であり、設計や操作の意図からの逸脱がリスク事象の原因であることを前提とし、それらの逸脱を計画的に追求することによって、通常使用時の潜在的な逸脱の可能性を特定する手法である。参画するチームメンバーのブレインストーミング技法によって調査を行うものであるため、システムの再設計を目的とするものでも、遂行を保証するものでもないが、調査結果はリスクマネジメントのための重要操作のリストとして活用できるほか、重要管理点の予防措置や保全事項の抽出を容易に行えるなどの利点がある(図53)。

HAZOPはもともとプロセス産業における液体媒体または材料の流れを処理するシステムのために開発された手法であるが、最近では、人もしくはデータの流れ、計画したシーケンスもしくはそれを制御する手順などにも適用範囲が広がられており、医薬品の製造工程、設備および施設、オペレータのミスなどのリスク事象を特定するのに有用とされている。

HAZOPは以下の4つの原則に従って実施される。

I.6: 潜在危険及び作動性の調査 (HAZOP)

コンセプト

- 特定のノードに対する逸脱を適用することによりチームディスカッションの焦点を絞った
- プロセスパラメータに「指針用語」を適用することにより逸脱の発生する可能性を挙げる
- それぞれの逸脱の原因となる事象を討議することによりどの様な影響を受けるかを評価し、安全対策などを検討する
 - > 結果を特定する
 - > リスク及び予防措置を評価する
 - > 必要な場合は勧告を行う
- プロセスのすべての部分を含む

Source: Hazard and Operability Studies in Solid Dosage Manufacture, Neil L. Maxson, (2004)
ICH Q9 専門家委員会の一員がメンバーが承認した作成したものであり、正式のガイドラインを指すではない。 2006年7月 / 最終版: 2007年1月 slide 23

図53 潜在危険及び作動性の調査 (HAZOP) (Slide 3)

- ① プロセス全体を個々の工程部分に分解してチームで検討する内容の焦点を絞る。
- ② 操作パラメータに指針用語(図54)を適用して逸脱を想定する。
- ③ 各逸脱の原因を検討し、工程での予防措置や推奨事項を設定する。
- ④ プロセスのすべての部分で繰り返す。

例えば、熱に不安定で反応性の高い原料と添加剤を蒸気加熱で温度制御された混合機に投入し、混合するという簡単なプロセスプラントを考え、検査のための工程部分を原料の投入から混合操作までに焦点を絞り評価してみる。原料投入、混合、混合終了などの操作について、“NO”、“MORE”、“LESS”といった各指針用語を適用し、HAZOPワークシートに結果を記録していく。原料投入については、原料が投入されない(NO)、原料が多く投入される(MORE)、原料が少なく投入される(LESS)などの逸脱に対して、意義ある逸脱のみを記録していく。また、添加剤も同様に、投入されない(AS WELL AS)、その他の添加剤が投入される(OTHER THAN)、原料と添加剤の投入順序が入れ替わる(REVERSE)などの逸脱なども検討してみる。意義ある逸脱については、その結果何が起こり、それを予防するためにどのような手段を取るべきか、さらには、必要に応じて保全等の推奨事項を設定することも検討する。混合操作では、温度制御がきかない(NO)、温度が高く制御される(MORE)、温度が低く制御される(LESS)などの逸脱があげられるが、この例では、蒸気加熱の制御エラーによって温度制御がきかない場合に原料が分解温度に達し、毒性ガスの発生などが起こり、作業員への暴露、設備の被害などの甚大な被害が想定されるとし、高温インターロックの設置といった安全対策や、保守や定期点検の設定までを検討し、記録している(図55)。プロセス

I.6: 潜在危険及び作動性の調査 (HAZOP)

逸脱	原因	結果	予防措置	勧告
混合機内の温度上昇	蒸気加熱のコントロール不良	<ul style="list-style-type: none"> ● 装入材料#1の分解温度に到達 ● 激しい反応とともに毒性ガスが発生 ● 作業者の曝露/傷害 ● 設備の被害 	<ul style="list-style-type: none"> ● 混合機への高温インターロック機構の設置 ● 混合機の換気 	<ul style="list-style-type: none"> ● インターロック機構を3か月ごとに点検 ● 月次の予防保全(PM)に蒸気加熱コントロールを追加

Maril L. Maxson (2004)

©2004 専門委員会の一員のメンバーが署名まで作成したものであり、正式のデザイン/規格ではない。2006年7月/最終: 2007年1月 slide 25

図55 潜在危険及び作動性の調査 (HAZOP) (Slide 6)

I.7: 予備危険源分析 (PHA)

ステップ

- リスクマトリックスフォーム
 - > 既知の可能性のある危険源 (ハザード) を挙げる
 - 文献
 - 過去のプロジェクト
 - 報告された事象
 - 苦情

製品設計に起因する危険源				
危険源	調査/コントロール	重大性 (S)	頻度 (F)	重要度 (S x F)

S:Severity, F:Frequency

- 重大性のランキング
- 頻度コード及び推定リスクコード
- 一度設定すれば、同種の製品クラスでは変えない

©2004 専門委員会の一員のメンバーが署名まで作成したものであり、正式のデザイン/規格ではない。2006年7月/最終: 2007年1月 slide 26

図56 予備危険源分析 (PHA) (Slide 3)

全体が複数の工程にわたる場合には、個々の工程についてこの評価を繰り返し、作動性の乱れ、不適合となるような製造の異常となる原因を究明していく。なお、危険性が少ないものや簡単なシステムは調査を簡略化し、潜在危険の特定だけにブレンストーミングを集中することで、これらを短期間でかつ少ない労力で完了させることが可能となる。

HAZOPはプロセス全体からのアプローチ手法であり、構成部品の起こり得る故障を特定し全体としてのプロセスにおける故障結果の調査へと進めるFMEAとは検討の流れが逆の関係にあるので、補完しあうものとしてFMEAと組み合わせて使用するのもよい。ただし、HAZOPやFMEAは連続した潜在危険どうしの相互作用については検証できないので、複雑なシステムの調査にはHAZOPだけに委ねるのではなく、FTAの手法などを用いて複合逸脱の効果をさらに詳しく調査する必要がある。また、HAZOPは設計上現れる部分だけを考慮するため、設計に現れない挙動および作動は考慮されない点や、構造化された手法でないため検討するチームメンバーの知識、能力、経験、相互影響によって調査の成否が大きく影響する点にも注意を払う必要がある。

(6) 予備危険源分析 (PHA)

PHA (Preliminary Hazard Analysis) は、予備危険源分析または予備的危険度解析等と呼ばれ、設計段階または運転前の段階で行うか、完成したシステムに対する最初の解析として使われる。preliminaryの意味は、"coming before and usually forming a necessary prelude to something" ということである。

予備危険源分析を進めるにあたっては、リスクマトリックスフォームを作成し、以下のように進める (図56)。

I.7: 予備危険源分析 (PHA)

製品設計に起因する危険源				
危険源	調査/コントロール	重大性 (S)	頻度 (F)	重要度 (S x F)
材料の不良	SOP, 照合	深刻	例外的	I
安定性の欠如	安定性試験	最小	時折	I

©2004 専門委員会の一員のメンバーが署名まで作成したものであり、正式のデザイン/規格ではない。2006年7月/最終: 2007年1月 slide 27

図57 予備危険源分析 (PHA) (Slide 4)

① 危険源 (ハザード) を記載

危険源は、文献、過去に実施したプロジェクトの事例、報告された事象、苦情等の情報源をもとに、知りえた情報から可能性のあるものをリストアップする (図57)。

② 重大性の記載

③ 頻度 (発生確率) の記載

重大性および頻度は、FMEA同様、あらかじめ評価者が定めた定義に従って定性的または定量的なスコアを記載する。

④ 調査/コントロール欄への改善措置の記載

改善措置をするかどうかは、重大性と頻度から評価者が判断する。残存するリスクを受容するかどうかの判断は意思決定者が行う。

なお、類似の製品間で統一した評価を行うためには、いったん設定したスコアの定義を変えないことが重要である。

(7) 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リスクフィルタリングとは、リスク間の比較と優先順位付けのことであり、進め方と適用分野は以下のとおりである。

1.8: リスクランキングとフィルタリング (RRF)

品質問題が繰り返される製品及びプロセスの評価

リスクアセスメント: リスク分析
生産に関する問題を分析

施設	製品名	繰り返される問題/欠陥のタイプ
A	ABC	ユニットの破損
B	ACB	錠剤の破損
C	BAC	凍結乾燥工程中の再融解
A	CAB	異物

J. Knobel, S. Marner, Roche

ICH Q9 専門委員会の一員のメンバーが発表資料を作成したものであり、正式のプレゼンテーション資料ではない。2006年7月、最終: 2007年1月、slide 29

図58 リスクランキングとフィルタリング (Slide 6)

1.8: リスクランキングとフィルタリング (RRF)

品質問題が繰り返される製品及びプロセスの評価

リスクアセスメント: リスク評価
プロセスに関する問題にリスク評価を追加

プロセス	対象製品	確率	資源	リスク (確率と資源の積)
変動データの印刷もれ	ABC	4	500	2000
	ACB	4	50	200
	BAC	4	50	200
	CAB	4	5	20
	CBA	4	500	2000
プリスター プリスターフォイルの割離	ABC	2	500	2000
	ACB	2	50	100
	BAC	2	50	100
	CAB	2	50	100

J. Knobel, S. Marner, Roche

ICH Q9 専門委員会の一員のメンバーが発表資料を作成したものであり、正式のプレゼンテーション資料ではない。2006年7月、最終: 2007年1月、slide 30

図60 リスクランキングとフィルタリング (Slide 10)

1.8: リスクランキングとフィルタリング (RRF)

品質問題が繰り返される製品及びプロセスの評価

リスクアセスメント: リスク分析
プロセスに関する問題を分析

プロセス	対象製品
変動データの印刷	ABC
	ACB
	BAC
	CAB
	CBA
プリスター プリスターフォイルの割離	ABC
	ACB
	BAC
	CAB
	CBA

J. Knobel, S. Marner, Roche

ICH Q9 専門委員会の一員のメンバーが発表資料を作成したものであり、正式のプレゼンテーション資料ではない。2006年7月、最終: 2007年1月、slide 30

図59 リスクランキングとフィルタリング (Slide 9)

1.8: リスクランキングとフィルタリング (RRF)

品質問題が繰り返される製品及びプロセスの評価

リスクアセスメント: リスクコントロール
生産に関する問題にリスクコントロール処置を追加

施設	製品名	繰り返される問題/欠陥のタイプ	現在までに取られた 是正措置	確率	資源	リスク (確率と資源の積)
A	ABC	ユニットの破損	手長とする タスクフォース	4	500	2000
B	ACB	錠剤の破損	Bに対する原因調査 開始	2	500	1000
C	BAC	凍結乾燥工程中の再融解	プロセス改善と生産 について原因調査	4	50	200
A	CAB	異物	プロジェクト開始	2	50	100

J. Knobel, S. Marner, Roche

ICH Q9 専門委員会の一員のメンバーが発表資料を作成したものであり、正式のプレゼンテーション資料ではない。2006年7月、最終: 2007年1月、slide 31

図61 リスクランキングとフィルタリング (Slide 8)

進め方:

- ・ 個々のリスクに対して複数の多様な定量的および定性的な因子の算定が必要
- ・ 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
- ・ これらの因子をひとつの相対的なリスク点数にまとめ、比較、優先順位付け、ランク付けを行う

適用分野:

- ・ 規制当局や企業による査察/監査における製造所の優先順位付け
- ・ 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っでの比較が困難な場合に役立つ
- ・ 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

品質問題が繰り返される製品およびプロセスの評価の方法と手法の事例を以下に示す。

リスク特定:

- ・ 製品および/またはプロセスにおいて繰り返し発生

1.8: リスクランキングとフィルタリング (RRF)

品質問題が繰り返される製品及びプロセスの評価

リスクアセスメント: リスクコントロール
プロセスに関する問題にリスクコントロール処置を追加

プロセス	対象製品	現在までに 取られた是正措置	確率	資源	リスク (確率と資源の積)
変動データの印刷もれ	ABC	プロジェクト開始	4	500	2000
	ACB	是正措置について協	4	50	200
	BAC	議中	4	50	200
	CAB		4	5	20
	CBA		4	500	2000
プリスター プリスターフォイルの割離	ABC	タスクフォース組成	2	500	2000
	ACB		2	50	100
	BAC		2	50	100
	CAB		2	50	100

J. Knobel, S. Marner, Roche

ICH Q9 専門委員会の一員のメンバーが発表資料を作成したものであり、正式のプレゼンテーション資料ではない。2006年7月、最終: 2007年1月、slide 31

図62 リスクランキングとフィルタリング (Slide 11)

する品質の問題

リスク分析:

- ・ 生産に関する問題 (図58)
- ・ プロセスに関する問題 (図59)

リスク評価 (図60):

リスクコントロール:

- ・ 生産に関する問題にリスクコントロール処置を追加 (図61)
- ・ プロセスに関する問題にリスクコントロール処置を追加 (図62)

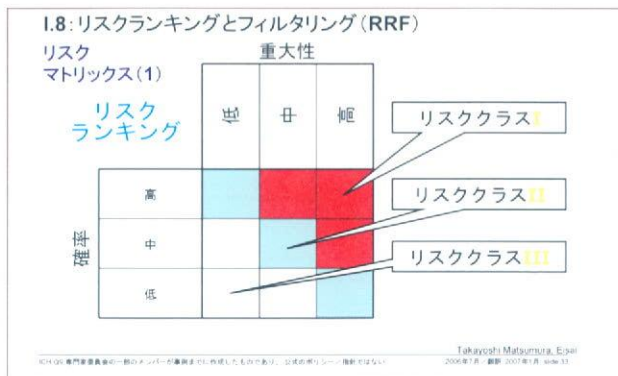


図63 リスクランキングとフィルタリング(Slide 13)

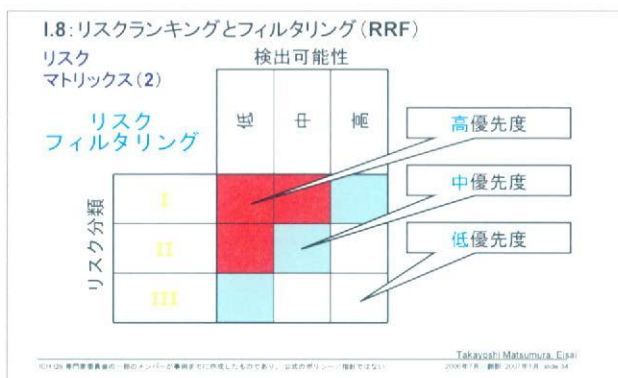


図64 リスクランキングとフィルタリング(Slide 14)

リスクコミュニケーション:

- ・利害関係者に対してリスクコントロールのステップの状況に関する最新情報を提供する

リスクレビュー:

- ・ライン/上級管理層による意思決定を支援するため、担当者は定期的に状況の最新情報を提供する

最終的に図63および64に示すようなリスクランキングとフィルタリングのマトリックスを作成することが重要である。

(8) 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)

- 算術平均およ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

個々の内容および適用分野を以下に示す。

管理図(ISO7870):

- ・システムに組み込まれた変動の範囲を示す。
- ・工程平均の両側に引いた線によって統計的に求められた上方および下方管理限界を示す。
- ・管理図の境界は上方および下方管理限界によって示される。
 - ▶ データに統計手法を適用することにより算出する。
 - ▶ この境界から外れるデータ点は特別な原因による変動を示す。
 - ▶ 見つけ出し、除去することができる。
- ・改善には工程の変更を必要とする。

適用分野

- ・重要パラメータのモニタリング
- ・以下の決定に必要な情報の提供
 - ▶ 工程能力
 - ▶ 変動
 - ▶ 管理

・管理図には警告限界や偏向分析を扱うものもある。

シューハート管理図(ISO8258): (図65)

適用分野

- ・統計的な工程管理

算術平均および警告限界を有する管理図(ISO7873): (図66)

適用分野

- ・品質に関する処置の目安をたてることを可能とする。

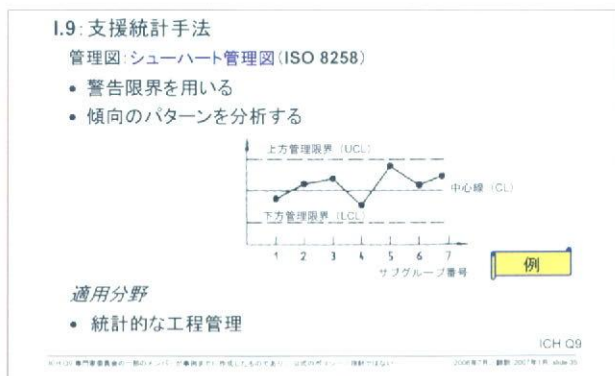
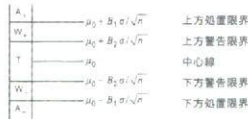


図65 支援統計手法(Slide 5)

I.9: 支援統計手法

算術平均及び警告限界を有する管理図 (ISO 7873)

- 警告及び処置の限界を有する管理図



適用分野

- 品質に関する処置の目安を可能とする
- 工程と製品品質との関係構築における基礎を提供する
- 工程の調整に関する推奨事項を提供する
- プロセス解析工学 (PAT) に関する手法と併用することができる

ICH Q9

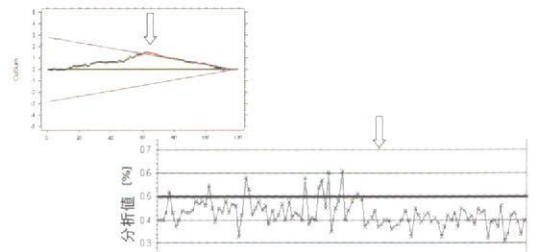
ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが専断までに作成したものであり、公認のガリシール/複製ではない

2006年7月・2007年1月 46/46

図66 支援統計手法 (Slide 6)

I.9: 支援統計手法

管理図: 累積図 (ISO 7871)



ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが専断までに作成したものであり、公認のガリシール/複製ではない

2006年7月・2007年1月 46/46

図68 支援統計手法 (Slide 11)

限界と範囲の一覧



S. Scanning Roche

ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが専断までに作成したものであり、公認のガリシール/複製ではない

2006年7月・2007年1月 46/46

図67 支援統計手法 (Slide 8)

- 工程と製品品質との関係構築における基礎を提供する。
- 工程の調整に関する推奨事項を提供する。
- プロセス解析工学 (PAT) に関するツールと併用することができる。

受容管理図 (ISO7966) : (図67)

- 中心線が受容可能なプロセス領域内にある管理図
- 理想的には平均値が目標値と一致すべきである。

適用分野

- 通常のバッチ生産の間に標本サイズ、処置限界および決定基準に対する指針が得られる。
- プロセス頑健性/6シグマプログラムの下での継続的改善を開始する。

累積図 (ISO7871) : (図68)

- 平均値またはあらかじめ定義された値からの偏差の和および時間または発生回数に対するプロット
- モニター中の工程が変化しているかどうかを判定することができる。
- 同じ標本サイズではシェーハート管理図の半分の時間で $0.5\sigma \sim 2.0\sigma$ の変化が検出できる。

適用分野

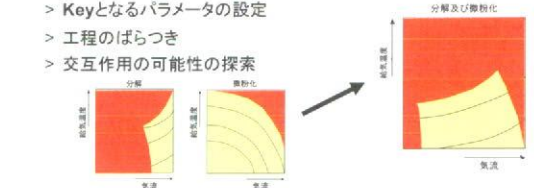
- 工程パラメータまたは分析結果の解析 (PAT など)

I.9: 支援統計手法

実験計画法 (DOE)

- 統計的な考慮に基づいて実験を計画する
- 以下のためにデータ及び結果を分析する

- > Keyとなるパラメータの設定
- > 工程のばらつき
- > 交互作用の可能性の探索



ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが専断までに作成したものであり、公認のガリシール/複製ではない

2006年7月・2007年1月 46/46

図69 支援統計手法 (Slide 13)

- 工程におけるわずかな逸脱を他の管理図で傾向が見える前に検出することが可能

加重移動平均:

- 一般的な移動平均値は、ある期間におけるセキュリティの終値の総和をその期間の日数で割ることによって算出する。

適用分野

- 工程パラメータまたは分析結果の解析 (PAT など)
- 工程におけるわずかな逸脱を他の管理図で傾向が見える前に検出する。

実験計画法 (DOE) : (図69)

- 統計的な考慮に基づいて実験を計画する。
- 以下のためにデータおよび結果を分析する。
 - ▶ Keyとなるパラメータの設定
 - ▶ 工程のばらつき
 - ▶ 交互作用の可能性の探索

適用分野

- 探索研究および研究開発分野
- 設定パラメータの回顧的評価 (証明済みの許容範囲)
- 変数の組み合わせを系統的に選ぶことにより個々の効果を分離することが可能になる。

- ・特別な変法：出力パラメータの平均目標値を達成するため、事前に変動を最小限に抑え、設計パラメータを最適化することに重点をおく。

承認申請における実験計画法(DOE)：

- ・使用された実験デザインの種類：完全／一部実施要因計画など
- ・因子および応答の選択の妥当性
- ・補足として
 - ▶ 検討対象とする因子の数と水準
 - ▶ 各因子の組み合わせに対する応答の値による実験マトリックス
- ・図式表示
 - ▶ 検討対象とする因子の相対有意差および因子間相互作用の係数のプロット
- ・DOEから導かれたモデルに対する統計的評価(分散分析表など)
- ・結論の全容を明確に示すため、検討において有意義であった因子について、応答との関係を図で示す(たとえば、応答局面や等高線図)
- ・ICH Q8に定義されたデザインスペース(実際の試験結果および／またはモデルに基づく)
- ・DOEから得られたモデルの検証

パレート図：(図70)

- ・相対頻度データの累積頻度を大きい順にプロットすることにより作成される。
- ・解析における最も重要な因子が図式的に明快であり、かつ秩序のある形式で示される。

適用分野

- ・システム上で最大の累積効果のある因子の特定
- ・プロセス中の限られた重要因子：重要度の低い因子を選別して落とす。

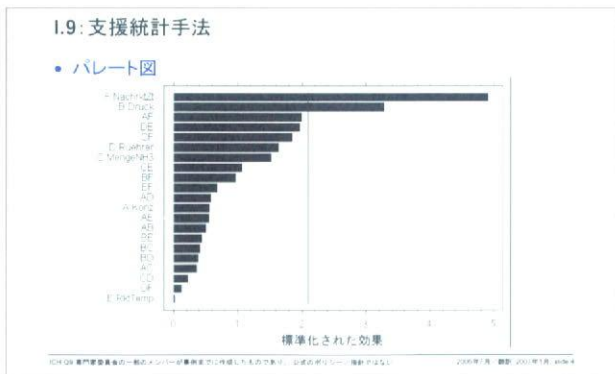


図70 支援統計手法(Slide 18)

I.9: 支援統計手法

工程能力分析

- ・ 欠陥製品の割合の推定

Cp値	cp=0.5	cp=1	cp=3
種々のCp値の図示			
統計的に限界外の値	13.58%	0.27%	約0
限界内の値	86.42%	99.73%	> 99.999999%
結果	統計解析上、管理されていないと見なされる工程	統計解析上、管理されていると見なされる工程	

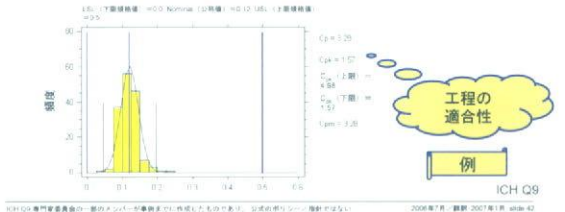
ICH Q8専門委員会の一環のメンバーが集まり作成したものであり、正式のガイドラインではない。 2008年7月 最終 2007年1月 slide 41

図71 支援統計手法(Slide 19)

I.9: 支援統計手法

ヒストグラム

- ・ 累積されたデータの単純な図示
 - > データの分散及び中心的傾向を含む
- ・ データ分布の評価のための最も簡便な方法を提供する



ICH Q8専門委員会の一環のメンバーが集まり作成したものであり、正式のガイドラインではない。 2008年7月 最終 2007年1月 slide 42

図72 支援統計手法(Slide 21)

工程能力分析：(図71)

- ・ 欠陥製品の割合の推定

適用分野

- ・ 工程の変動のモニタリング
- ・ データの回顧的解析
 - ▶ 年次製品レビュー
- ・ 工程のバラツキと規格の関係の決定
- ・ 要件：工程に特化したデータ
- ・ 規制当局および業界の両方で使用できるツール

ヒストグラム：(図72)

- ・ 累積されたデータの単純な図示
 - ▶ データの分散および中心的傾向を含む。
- ・ データ分布の評価のための最も簡便な方法を提供する。

散布図(x/yダイアグラム)：(図73)

- ・ 1つの変数が別の変数に及ぼす影響を図示
- ・ 通常、ひとつの変数の観察値と対応する他の変数の値を示す点で表される。
- ・ 進め方：2つのパラメータxおよびyの値を2次元的にプロットする。

1.9: 支援統計手法

散布図(x/yダイアグラム)

- ひとつの変数が別の変数に及ぼす影響を図示
- 通常、ひとつの変数の観察値と対応する他の変数の値を示す点で表される
- 進め方:
2つのパラメータx及びyの値を2次的にプロットする

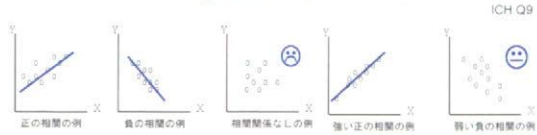


図73 支援統計手法(Slide 22)

(9) 手法の組み合わせ

品質リスクマネジメントを進めるに際しては、リスクマネジメント手法同士や統計的手法を組合せることによってより柔軟性が加わる。ここでは、手法を組み合わせた場面として確率論的リスクアセスメント(ガイドラインp9, 3行目)およびチューリッヒハザードアナリシスについて触れる。

1) 確率論的リスクアセスメント

(Probabilistic Risk Assessment: PRA)

既述のとおり、リスクは「危害の発生の確率と発生した時の重大性の組み合わせ」と定義される。したがって、それぞれの事象(event)には発生確率があるが、この事象ごとの発生確率の分布の形状(図39の表やグラフ等)を、リスクプロファイル⁸⁾と呼ぶ。確率論的リスクアセスメントは、評価する課題に対して、リスクプロファイルに落とし込む方法論である。リスクの発生確率を求めるために、故障の木解析(FTA)、事象の木(Event Tree Analysis)、Event Tree Block Diagram、FMEA等のリスクマネジメント手法を必要に応じて組み合わせる。

2) チューリッヒハザードアナリシス

(Zurich Hazard Analysis: ZHA)⁹⁾

チューリッヒ・インシュアランス・カンパニーが開発した解析方法である。各ハザード(Hazard)に対して要因(Trigger)と影響(Effect)をリストアップ(表1)し、また、重大性と確率を数値的に評価することによって、リスクプロファイルを作成する。各ハザードに対しては、是正措置(Corrective Action)をリストアップする。ハザードの特定には、HAZOP、HACCP、FMEA等、要因の特定にはEvent Tree Analysis、影響の特定にはFTAが用いられる(図74)。チューリッヒハザードアナ

表1 チューリッヒハザードアナリシス

No.	Severity Probability	Hazard	Trigger	Effect	Corrective Action

Severity Category I Catastrophic II Critical III Marginal IV Negative	Probability Level A Frequent B Moderate C Occasional D Remote E Unlikely F Almost Impossible
---	---

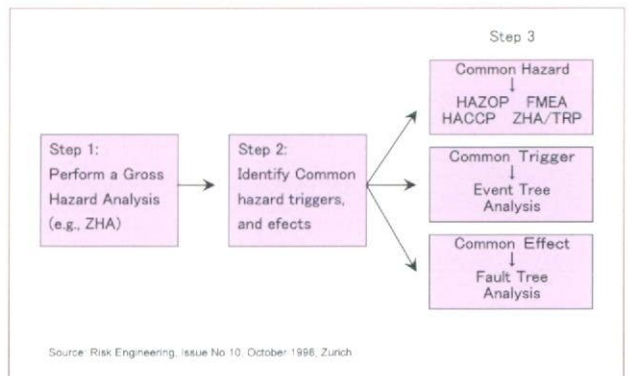


図74 チューリッヒハザードアナリシス

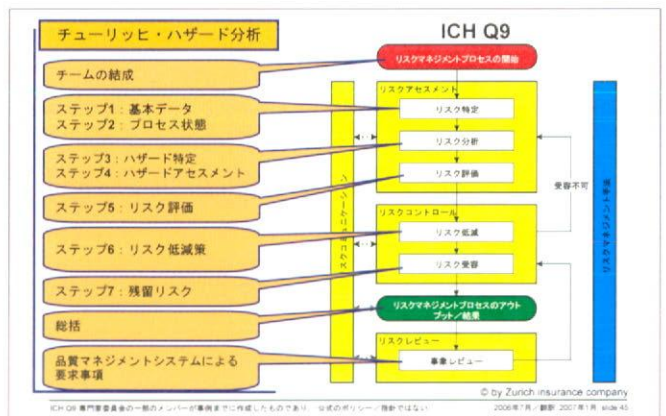


図75 手法の組合せ(Slide 6)

リシスをリスクマネジメントプロセスに準じて進めると図75のとおりとなる。

4 品質リスクマネジメントの用途

付属書Ⅱでは、企業と規制当局双方が品質リスクマネジメントを用いる例を示しており、以下の項目に分けて記載されている。

- 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
- 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
- II.3 開発の一環としての品質リスクマネジメント
- 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
- II.5 資材管理の一環としての品質リスクマネジメント
- II.6 生産の一環としての品質リスクマネジメント
- II.7 試験検査室管理および安定性試験の一環としての品質リスクマネジメント
- II.8 包装および表示の一環としての品質リスクマネジメント

社内におけるリスク管理にはいろいろな側面があるが、品質リスクマネジメントガイドラインが関わるのは、承認申請、品質およびGMPの分野である(図76)。また、品質リスクマネジメントガイドラインは、リスクマネジメントのために組織をつくることは要求していない。

(1) 品質マネジメント

1) 文書化

社内文書体系では、概念的なものから具体的・個別事象に至るまでの各種の文書が存在する(図77)。社内文書体系にICH Q9を組み入れる場合、企業のミッションやポリシーには、アプローチに関する概念(リスクベースアプローチをすること)を、指令(Directives)レベルの

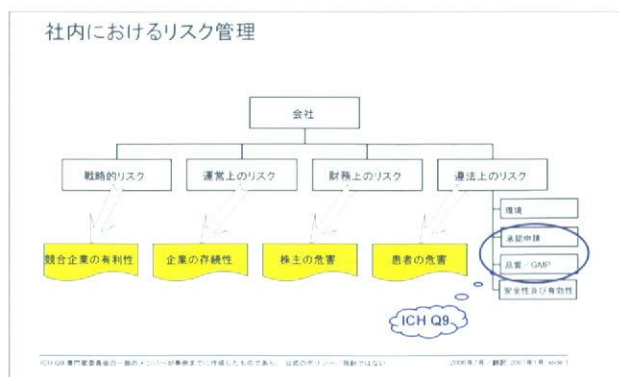


図76 付属書Ⅱ：品質リスクマネジメントの潜在用途(Slide 11)

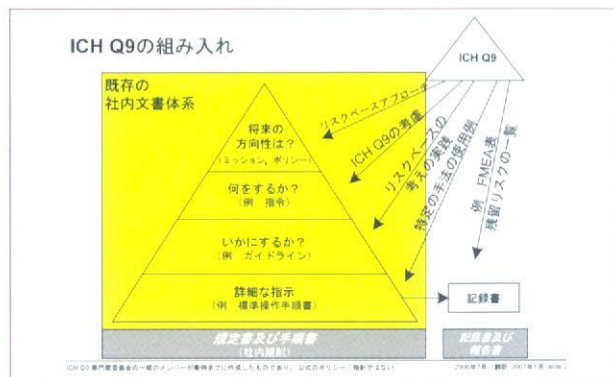


図77 統合された品質マネジメント(Slide 5)

文書には、アプローチの具体的方法としてICH Q9を考慮に入れることの記載、社内のガイドラインレベルの文書には、リスクベースの実践に関する規定、標準操作手順書等の下位の文書には特定の手法の使用例を既述する方法がある。また、リスクマネジメントの記録としては、作成したFMEA表や残留リスクの一覧表等が考えられる。

2) 品質欠陥の活動の一環としての逸脱/調査報告

(Deviation/Investigation Report)や苦情/品質に影響を及ぼす問題

逸脱/調査報告書や苦情/品質に影響を及ぼす問題の記載方法のポイントは表2および表3の通りである。

3) 監査/査察

品質リスクマネジメントは、監査の頻度や適用範囲を決めるために有用である。適用するにあたっては、図78の因子を考慮することが重要である。製造所に関するデータベースやQ10、Q8の情報をもとに評価し、製造所ごとのリスクランキングおよびリスクフィルタリングを行い、監査/査察の計画をたて、実施するという流れが図79に示されている。図80にリスクランキング・フィルタリングの一例を示した。リスクスコア(全般的リスク因子)を重大性(Severity)と発生確率(Provability)と検出性(Detectability)の積で求めているが、事例では、遵守状況および安定供給それぞれをSeverity 1および2、使用性と製造工程の複雑さをProbability、監査履歴をDetectabilityとしてリスクスコアを付け、スコアが96以上の製造所をリスクが高いと判断して、優先的に監査する。事例の場合、スコアを96以上で判断したのは、遵守状況で3以上、安定供給で4以上、複雑さで2以上、監査履歴で4以上をリスクが高い製造所と規定したことから、 $3 \times 4 \times 2 \times 4 = 96$ をリスクの高さを判断する境界とし

表2 逸脱/調査報告書に影響を及ぼす問題の記載方法のポイント

リスク アセスメント	リスク分析	不一致の影響に関するアセスメント 該当する場合の例： ・製品の品質 ・医薬品の安全性 ・承認申請/販売許可 ・実施されているシステム ・物品の入手可能性：潜在的に 不十分な在庫レベル 根本原因の特定
	リスク評価	他の製品/バッチに対する影響 システムの故障 以下に関する評価 ・実施された措置 ・予想される措置 ・測定結果 ・...
	リスク低減	不一致を解決するための是正措置 将来の再発を回避するための是正 措置
リスク コントロール	リスク受容	講じられた措置に対する結論 材料の廃棄に関する決定 追跡措置の定義(該当する場合) 管理層による総括(該当する場合) 日付及び署名 ・担当のマネジャー ・QUの承認
リスク コミュニケーション		頻繁な相互連絡 (たとえば、毎日行う短時間の会議) 非公式の会議 予定された定期会議(議事録)
リスク レビュー		措置項目の追跡調査 要約と評価 例：年次製品レビュー

たものである。このような仕組みから、極めて高いリスクをもつ因子が1つあったとしても他の因子が低い場合には見逃す危険性もあるため、意思決定者は単にリスクスコアの値だけに頼ってはならない。

表3 苦情/品質に影響を及ぼす問題の記載方法のポイント

リスク アセスメント	リスク特定	苦情/問題点の詳細な内容 患者に対するリスクは？ 製品回収 は必要か？ リスクコミュニケーション：中央の 調整部門に通知
	リスク分析	不一致の影響の評価 該当する場合の例： ・ロットの追跡 ・製品の品質 ・患者に及ぼす影響 ・承認申請/販売許可 ・実施されているシステム ・在庫の入手可能性：潜在的に 不十分な在庫レベル 根本原因の特定 リスクコミュニケーション： 専門家チームに通知
	リスク評価	他のバッチ/製品に対する影響 システムの故障 以下に関する評価 利用可能なデータ 実施された措置 予想される措置 測定結果 ... リスクコミュニケーション：中央 の調整部門に通知；該当する場合、 管理層の関与
リスク コントロール	リスク低減	不一致を解消するための是正措置 将来の再発を回避するための是正 措置
	リスク受容	講じられた手段に関する結論(管理 層の署名) 材料の廃棄に関する決定 追跡措置の定義(該当する場合) 管理層による総括(該当する場合) 議事録の日付及び署名 リスクコミュニケーション：管理層 が「次のステップ」を決定するため
リスク コミュニケーション		内部 事業所/関連会社 非公式の会議 定例会議での検討 訓練セッション 外部 所轄官庁との相互連絡 (例、フィールドアラート、事例の 要約) 「関係各位」への通知 薬局
リスク レビュー		措置項目の追跡調査 要約と評価 例、製品品質レビュー、年次製品 レビュー、追跡調査報告書

II.1: 統合された品質マネジメントの一環としてのQRM

・ 監査/査察

- > 監査の頻度及び適用範囲を規定する
- > 以下の因子を考慮する：
 - > 既存の法的要求事項
 - > 当該企業の全般的な遵守状況及び履歴
 - > 企業の品質リスクマネジメント活動の確信性
 - > 事業所、製造工程、製品及びその治療上の重要性の複雑さ
 - > 遵守状況及び履歴
 - > 過去の監査/査察の結果
 - > 品質欠陥の数及び重大性(製品回収など)
 - > 過去の監査/査察の結果
 - > 建物、設備、プロセス、及び主要な担当者的大幅な変更
 - > 単一製品における製造経緯(例、頻度、生産量、バッチ数)
 - > 正式なコントロールを行う試験検査室の検査結果

ICH Q9

ICH Q9 専門委員会委員の一環のメンバーが編纂中に作成したものであり、正式の発行シーンを開始してはいない。 2006年7月/最終 2007年1月/改訂版3

図78 統合された品質マネジメント(Slide 26)