品質リスクマネジメントの基本的考え方

はじめに

品質リスクマネジメント(QRM：Quality Risk Management)は医薬品品質システム(PQS：Pharmaceutical Quality System)の重要な構成要素である．PQSは品質に関して企業の指揮及び管理を行うための品質システムであり，品質システムは国際規格ISO 9001，ISO 14001，ISO 27001等の基本概念となっている．PQSは，PDCAサイクル(計画Plan→実行Do→評価Check→改善Act)による業務の維持，継続的改善等をその骨子とするものであり，ICH Q10ガイドラインに基本理念として取り入れられた．QRMは，原薬，製剤，生物薬品(生物由来医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品)を含むあらゆる医薬品の品質確保に適用できるものである．QRMは，製品及び製造工程についての最新の知識及び理解を反映した管理戦略とあいまって，品質に関わるリスクへの柔軟かつ確実な対応を可能とし，一貫した品質の医薬品製造の実現及び維持に資するものである．

医薬品そのものの設計上の品質に関わるリスクは，日本薬局方収載時に評価され，その結果は各条規格に反映される．しかし，各条に規定される同じ医薬品であっても，製造方法が異なれば，それに応じて生じる品質に関わるリスクも異なることから，実際の医薬品の開発及び製造においては，そうした製造上の品質に関わるリスクについて適切な評価及び管理が行われていることが必要である．また，医薬品の品質に関わるリスクは，そのライフサイクル，すなわち医薬品の初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの過程に応じて，定期的に再評価されるべきであり，その結果に基づき適切な対策を講じることが必要である．

QRMと日本薬局方との関係について付言すれば，医薬品品質を適正に保持するためには，日本薬局方の規格試験の実施に加え，原料・資材変更その他，製造・品質管理上の変更において生じる，規格試験のみでは十分に管理できない隠れたリスクを適切にコントロールするための方策を立て，実施することが重要である．リスクの再評価の結果によっては，日本薬局方で規定されている規格試験の改定が必要となる場合も考えられる．

1. QRMの意義

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リスクの種類と大きさが異なっており，多様な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る．医薬品に関していえば，患者，医療従事者，行政，企業等多様な利害関係者が存在しているものの，QRMを適用することにより患者を保護するということが最優先されるべきである．

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．品質に関するリスクは，その全体のリスクの一部分である．医薬品の品質を維持するための要素は，臨床試験で使用された時のものと一貫していなければならないというように，医薬品の品質は，その製品ライフサイクルを通して維持されていなければならない．有効なQRMの取り組みは，開発及び製造中の品質問題を特定し，リスクへの予防的な手段を提供し，結果として患者に対しより高品質な医薬品を提供することにつながる．さらにQRMを実施することで，品質問題が生じた場合の対策の質，意思決定の早さを改善させることができる．また，行政は企業の潜在リスクへの対応能力を確認でき，また，それが規制当局の薬事監視能力に好影響を与えうる．

QRMについては，常に形式に従ったリスクマネジメントプロセス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も許容される．QRM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き換わったりするものではない．

2. 適用範囲

QRMは，原薬，製剤，生物薬品(生物由来医薬品及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おける，開発，製造，配送，査察及び承認申請／審査のあらゆる側面に適用しうる．

3. QRMの原則

QRMの二つの主要原則は以下の通りである．

- 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．
- QRM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．

4. 一般的なQRMのプロセス

QRMとは，医薬品のライフサイクルにわたる品質に関わ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立ったプロセスである．QRMの一つのモデル例を図1に示す．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，頑健なプロセスでは，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ルで組み込まれると考えられる．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，前のステップに戻り，更なる情報を求めたり，リスクモデルを変更したり，さらにはリスクマネジメントプロセスを終結する場合もある．

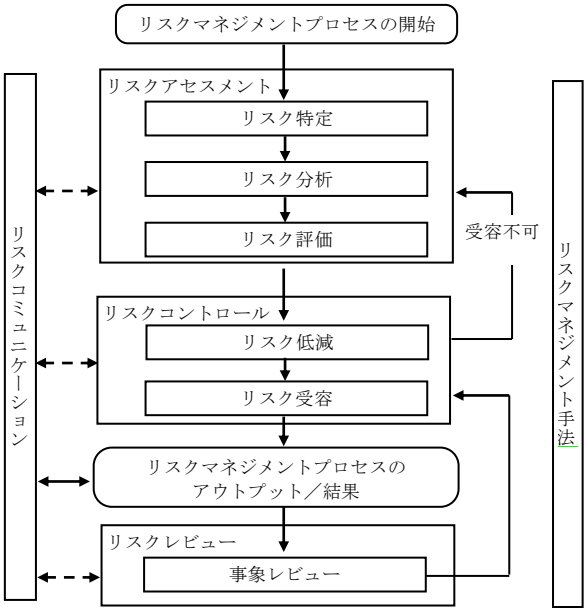

図1　QRMの概要

4.1.　QRMのプロセスの開始

QRMは，リスクに関する科学に基づいた決定を調整，促進，改善するように設計された体系的なプロセスを含むべきである．QRM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．

- 課題及び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．
- 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データを集約すること．
- リーダーと必要な資源を明確にすること．
- 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．

上記において責任者(意思決定者)は，組織内の様々な機能及び部門にわたるQRMを調整する義務を負う．また，QRMプロセスの定義づけ，適切な経営資源の投入，QRMプロセスのレビューなどを確実に実施する責務を負う．

4.2.　リスクアセスメント

リスクアセスメントはハザードの特定及びこれらハザードが引き起こすリスクの分析及び評価から構成される．ステップには，「リスク特定」，「リスク分析」，「リスク評価」が含まれる．

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，以下の三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．

「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．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うる．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．これが，QRMプロセスの次のステップの基礎となる．

「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．

「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．リスク評価では，前述の三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．

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．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．時として，リスクランキングにおいて，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多様なレベルの重大性と確率を組み合わせて，相対リスクの総合的な推定を行うこともある．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．

4.3.　リスクコントロール

「リスクコントロール」には，リスクを低減及び受容するための意思決定が含まれる．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．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．意思決定者は，リスクコン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る．

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．

- リスクは受容レベルを超えているか．
- リスクを低減，除去するために何ができるか．
- 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．
- 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．

「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．

「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．ある種の危害に対しては，最良のQRM

を実践しても，完全にはリスクを取り除くことはできないかもしれない．このような状況下では，適切なQRM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．この(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．

4.4. リスクコミュニケーション

「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しての情報を，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．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(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．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．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．企業と規制当局間において，QRM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．

4.5. リスクレビュー

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．

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．一度，QRMを開始した後は，もともとのQRM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．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，リスク受容決定の再検討を含む場合もある(4.3.参照)．

5. まとめ

QRM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重大性に比例すべきである．

QRM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的な意思決定を支援するプロセスとなる．ただし，適切にQRM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けではない．

6. QRMに関する用語

意思決定者：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又は人々．

危害：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．

検出性：ハザードの存在，出現，事実を発見又は決定する能力．

重大性：ハザードから生じうる結果の大きさ．

ハザード：危害の潜在的な原因(ISO/IEC Guide 51)．

製品ライフサイクル：初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程．

品質：製品，システム，又は工程に係る本質的性質の組合わせが要求事項を満たす程度(ICH Q6Aにおける原薬及び製剤の『品質』に関する定義参照)．

品質システム：品質方針を実行し，品質目標への適合を保証するシステムに係るあらゆる側面の総和．

品質リスクマネジメント(QRM)：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，コントロール，コミュニケーション，レビューからなる系統立ったプロセス．

要求事項：患者やその代弁者(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ーズ又は期待．本文書においての要求事項とは，法令上，立法上，若しくは規制上の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．

利害関係者：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．

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合わせ(ISO/IEC Guide 51)．

リスクアセスメント：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立ったプロセス．ハザードの特定，及びそれらハザードへの曝露に伴うリスクの分析と評価からなる．

リスクコミュニケーション：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と．

リスクコントロール：リスクマネジメントの意思決定を実施する行動(ISO Guide 73)．

リスク受容：リスクを受容する意思決定(ISO Guide 73)．

リスク低減：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．

リスク特定：リスクへの質問又は問題の記述を参照して，危害の潜在的な原因(ハザード)を特定するための情報を系統立てて使用すること．

リスク評価：リスクの重大性を決めるため，定量的又は定性的な尺度を使い，推定されたリスクを一定のリスク基準と比較すること．

リスク分析：特定されたハザードに関連するリスクの推定．

リスクマネジメント：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，品質マネジメントの方針，手順，実施を系統立てて適用すること．

リスクレビュー：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ウトプット／結果を見直し，監視すること．