

# 主観性 Subjectivity

医薬品医療機器総合機構

青山 暁

# 説明会の留意事項

- 本発表は、ICH Q9(R1) 専門家作業部会(EWG) 及び所属する団体からの公式見解ではございません。
- いかなる場合においても、ICHおよびICH Q9(R1) EWGは、本発表から生じるクレーム、損害又はその他の問題に対して責任を負いません。

# 主観性に関する改正の背景（1）

- 以下の理由等から、リスクアセスメント及び品質リスクマネジメントのアウトプットにおいて高い主観性が存在しており、リスク管理における有効性のレベルにばらつきをもたらす可能性がある。
  - 主観性の高いリスクスコアリングの方法
  - リスクがどのように評価されるか、並びにハザード、危害及びリスクが異なる利害関係者によってどのように認識しているかが異なること
- リスク評価および品質リスクマネジメント活動から主観性を完全に排除することはできないが、バイアスや行動因子への対処を含め、十分に理解されている戦略を用いてコントロールすることができる。

## 主観性に関する改正の背景（2）

- 主観性の高いリスクアセスメントを減らすことにより、科学的根拠に基づく製造、管理戦略、バリデーション活動につながり、その結果コストを削減し、他の活動へ資源を活用できるようになる。
- ICH Q8、Q10及びQ11ガイドラインは、科学的根拠及びリスクに基づく適用が期待されている。品質リスクマネジメントにおける主観性をより明確に扱うためにICH Q9を改正することは、品質リスクマネジメントに対する理解を深め、Q8、Q10、Q11(及びQ12)ガイドラインの継続的な実施を可能とする／加速させることに役立つ。

# 主観性に関する改正の概要（1）

- 主観性がハザード特定とその発生確率の推定、リスク低減の推定、品質リスクマネジメント活動からの意思決定の有効性等、品質リスクマネジメントプロセスのすべての段階にどのように影響を与えるかが示された。
- 主観性は、リスクがどのように評価されるか、また、ハザード、危害及びリスクがどのように認識されるかの相違を通して生じることが示された。
- 主観性は、リスクスコアリング尺度の設計が不完全な手法を使用することによっても生じることが示された。

## 主観性に関する改正の概要（2）

- 品質リスクマネジメント活動から主観性を完全に排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手法を適切に使用し、関連するデータと知識の入手源を最大限に活用することによって、主観性をコントロールすることができる場合があることが示された。
- 品質リスクマネジメント活動に関与するすべての参加者は、主観性の可能性を認識し、予測し、対処すべきであることが示された。

# 主観性に関する改正箇所

章	新設／改正
1 序文	改正
4.1 責任	改正
5.3 主観性の管理と最小化	新設

# 1 序文

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潜在的危害が異なっているかもしれない、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ない、また、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。**さらに、主観性は、リスクマネジメント活動の有効性や意思決定に直接影響を及ぼす可能性がある。したがって、主観性を管理し、最小限にすることが重要である。**



# 1 序文

主観性がリスクマネジメント活動の有効性や意思決定に直接影響を及ぼす例



- ハザードが適切に特定されず、結果として、特定のハザードに関連したリスクが管理されないことがある。
- ハザードによってもたらされるリスクの評価において、発生の可能性及び危害の重大性が過小又は過大評価される可能性がある。
- さらに、特定のリスクコントロールの価値又は有効性に関する仮定に主観性が入ることで、そのリスクコントロールがもたらすリスク低減が過大評価される可能性がある。結果として、そのリスクコントロールに「誤った安心感」が生じる可能性がある。

QRMにおける主観性は、バイアスの入ったリスクアセスメントの結果につながる可能性がある。

## 4.1 責任

意思決定者は、

- 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きであるとともに、
- 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を負うべきであり、
- **科学的に頑健なリスクベースの意思決定をするために、品質リスクマネジメント活動に主観性が入ることを管理し、最小限に抑えることを保証すべきである。**

意思決定者は、QRMにおける主観性を管理し、最小限に抑えることを保証する。

## 5.3 主観性の管理と最小化

主観性は、品質リスクマネジメントプロセスのあらゆる段階に影響を与え、特にハザード特定及び危害の発生の確率及び重大性の評価に影響を与える。また、リスク低減の評価や、品質リスクマネジメント活動からなされる意思決定の有効性にも影響を与える。

品質リスクマネジメントプロセスにおける以下の4段階において、主観性を管理するために注意すべき要素

- リスクアセスメント
- リスクコントロール
- リスクコミュニケーション
- リスクレビュー

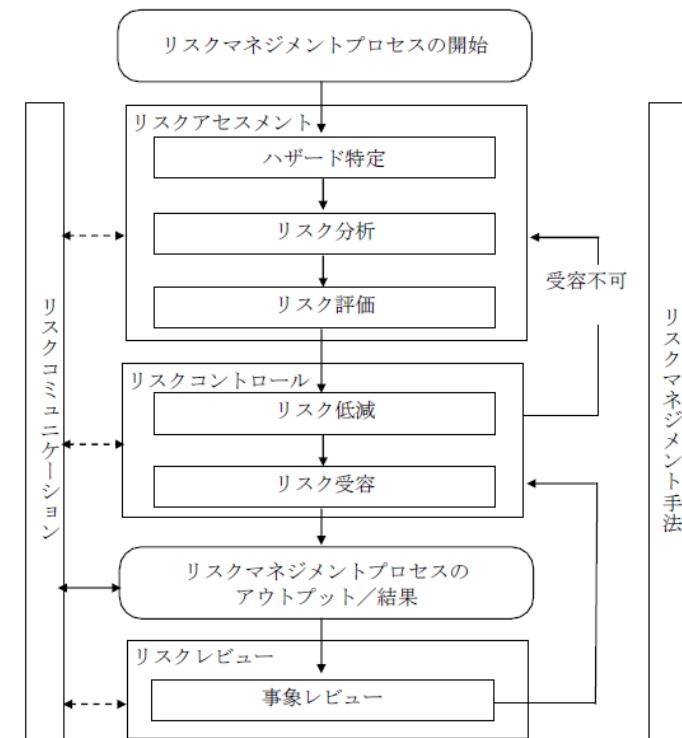


図1 典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要

# 5.3 主観性の管理と最小化

## 1. リスクアセスメント

主観性の要因	主観性を管理するためにどのようにするか:
<ul style="list-style-type: none"><li>• QRMチームのメンバーが適切なレベルの専門的知識を有していない。</li><li>• 内部のプロセスに精通していない外部コンサルタントがQRMチームのメンバーに含まれている。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• チームを編成する際には、QRMプロセスに精通した要員に加えて、適切な分野（例えば、品質部門、製品開発、事業開発、技術、規制、製造、営業・マーケティング、サプライチェーン、法務、統計、臨床）の専門家を含める。</li><li>• あらゆる側面をカバーするために、学問（専門）分野の垣根を超えたチームの活用。</li><li>• リスクアセスメントのために利用可能なヒストリカルデータを収集する。</li><li>• 知識のギャップを埋めて外部の視点を提供できる、適切なコンサルタントを利用する。</li></ul> <p><b>注意:</b> 専門家は、専門家ではない場合と同様に、バイアスや主観性の影響を受ける可能性があり、また、危害の認識も異なる可能性がある。</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>• QRMチームのメンバーがQRMの原則又は手法に精通していない。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• QRMチームのメンバーがQRMの原則と手法に精通していることを確認する。</li><li>• QRMプロセスの経験と知識を有するQRMファシリテーターの利用を検討する。</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• チーム構成: 強い発言権のある者がリスクアセスメントの結果を支配する。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 議論を和らげ、声が少ない（支配的でない）QRMチームのメンバーが確実に聴取されるようにするために、QRMファシリテーターの利用を検討する。</li><li>• 全員が発言権を持つことを確実にするために、リスクアセスメント会議のための基本ルールをQRMチームで共有する。</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• リスクアセスメントの範囲に誤解がある。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 内部の利害関係者(例えば、QRMチームのメンバー及び他の関連する同僚)とリスクへの質問及び範囲を事前に定義し、合意する。</li><li>• 何が範囲内か、何が範囲外かを特定する。</li></ul>

# 5.3 主観性の管理と最小化

## 1. リスクアセスメント

主観性の要因	主観性を管理するためにどのようにするか:
•リスク評価スコアにおいて不確実性が十分に考慮されていない。	•可能であれば、リスクスコアリングプロセスにおける不確実性、仮定、知識のギャップの原因(例えば、未知の根本原因、不確実性の原因等)について話し合い、対処する。 •不確実性のレベルが高い場合には、より高いリスク評価を割り当てる。
•スコアリングの基準が定性的、標準化されていない、または定義されていない。	•各スコアについて詳細かつ有意義な基準を有するリスク評価尺度を開発する時間を設ける。 •製品の品質、入手可能性及び患者への潜在的な影響について明確に検討した上で、重大性の評価尺度を用いる。 •リスク受容を決定するためにリスクの閾値/カットオフ値を用いる場合には、その妥当性を示し、明確な科学的根拠を示す。
•リスク評価/リスクスコアの根拠の欠如。	•選択した各スコアの根拠を文書化し、裏付けデータ(例えば、科学的検討、傾向のデータ等)を参照する。 •リスク評価/リスクスコアの根拠を文書化するための欄を含むリスク分析のワークシートを作成する。
•バイアスが認識されない、または制御されない。	•QRMチームのメンバーが、主観性、バイアス及び発見的方法の影響を確実に認識する。チームがバイアスや発見的方法の影響を最小限に抑えるのに役立つガイダンスを整備することで達成できる。

# 5.3 主観性の管理と最小化

## 2. リスクコントロール

主観性の要因	主観性を管理するためにどのようにするか:
<ul style="list-style-type: none"> <li>•提案されたリスクコントロールの有効性に関する解釈</li> <li>•有効性が極度に主観的であるかもしれないコントロールに対する過度の依存</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•提案された各リスクコントロールの有効性を慎重に検討する。また、それぞれのコントロールのバリデーション要件を慎重に検討する。</li> <li>•主観性又は不確実性が高いコントロールに過度に依存しない。</li> <li>•欠陥モードの根本原因に対処するため、発見的なコントロールよりも予防/設計によるコントロールを常に優先するよう留意する。</li> <li>•事象による事後的な管理（例えば、100%の最終検査）に過度に頼らず、欠陥を防止するための頑健な設計と予防的管理を実施する。</li> <li>•リスクレビューの際に、不確実性、仮定、知識のギャップの原因を文書化し、これらの問題に対処できるようにする。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•リスクプライオリティナンバー（RPN）への過度の依存</li> </ul> <p>RPN：評価項目（例えば重大性、発生確率、検出性）にそれぞれ尺度（例えば1～5）を設定し、それぞれの数値の積を算出したもの。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•RPNの概念はリスクの優先順位付けのための情報提供であることを理解する。</li> <li>•RPNがリスクを受け入れるために単独で使用されないようにする。RPN値とあわせて他の方法を考慮する(例えば、重大性スコアが高いリスクは、可能な限りリスクコントロールによって低くする)。</li> <li>•リスクコントロールの意思決定にあたって、RPNに過度に頼らない（特に、RPNが閾値/カットオフ値に近い場合）。</li> <li>•RPNのみを使用するのではなく、他の方法でリスクを表現することを検討する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•プロセス終了時の検出に過度に依存し、それ以前のプロセスにおける管理が軽視されている</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•十分に確立されていないコントロールを利用しない。</li> <li>•品質が担保されるように、上流の管理が含まれていることを確認する。</li> <li>•QRMチームのメンバーには、プロセスに直接関与する人員を含めるべき。</li> </ul>

# 5.3 主観性の管理と最小化

## 3. リスクコミュニケーション

主観性の要因	主観性を管理するためにどのようにするか:
<ul style="list-style-type: none"><li>• 誤った意思決定者がリスクコミュニケーションを行う</li><li>• 意思決定者の認識、バイアス及び不完全な事前の知識が、リスクコミュニケーションにより修正されない。</li><li>• リスクコミュニケーションにおいて、意思決定者に対してバイアスの入った情報が提供される。</li><li>• 提案されたリスクコントロールのコスト／ベネフィットが十分に伝達されていない</li><li>• コミュニケーションが不完全で、不確実性に対処できない</li><li>• 特定のリスクについて、誤った利害関係者に知らされる</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 適切な意思決定者を選定し、彼らがコミュニケーションの内容を決定する。</li><li>• QRMチームはリスクコミュニケーションの中で、どのようにリスクを認識し、適切な対策を講じるかに影響する要因を理解する。</li><li>• QRMチームは、利害関係者間におけるリスク認識を促進するために、リスクを早期に伝達する。</li><li>• 信頼できる、バランスのとれた、バイアスの影響を受けない専門家がリスクコミュニケーションを実施する。また、重大な不確実性に対処する。</li><li>• それぞれの利害関係者グループが受け取る必要があると思われる情報のレベルを評価する。</li><li>• QRMチームは、どの利害関係者にどのリスクについて情報を提供する必要があるかを評価する。</li></ul>

# 5.3 主観性の管理と最小化

## 4. リスクレビュー

主観性の要因	主観性を管理するためにどのようにするか:
<ul style="list-style-type: none"><li>• リスクレビューの推進力（必要性）が十分に把握されていない</li><li>• リスクレビューに用いられたデータが不十分又は客観的でない</li><li>• 新たなリスクが発生したか、を特定するための適切な専門知識をリスクレビューのチームが有していない</li><li>• リスクレビューにおいて、定性的、標準化されていない、又は定義されていない基準が用いられる</li><li>• リスクコントロールの有効性を支持する十分なデータがない場合、又はリスクコントロールを行わないことへのバイアスが入っている場合</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• リスクレビューの目的を明確にする。</li><li>• リスクレビューに用いたデータが客観的かつ十分であることを確認する（関連データ、SOP、標準ツール等の適切な使用）。</li><li>• リスクレビューのチームが適切な専門知識を有していることを確認する。</li><li>• リスクレビューの決定を行う際には、客観的な基準が適用されていることを確認する。</li><li>• リスクレビューにおいて、QRMファシリテーターを利用することを検討する。</li></ul>



## 5.3 主観性の管理と最小化

品質リスクマネジメントにおいては、リスクの評価方法や、異なる利害関係者がハザード、危害及びリスクをどのように認識しているかが異なることで主観性が入る（バイアス等）。

バイアスについては様々な文献がある。

- バイアスはシステマティック（系統的）エラーと考えられる。
- バイアスとは、ある人・あるものに対する傾向又は偏見と示唆されている。
- バイアスは生まれつきのものもあれば、学習されたものもある。個人、集団、又は信念に対してバイアスが入ることがある。
- バイアスには様々なタイプがある。

## 5.3 主観性の管理と最小化

認知バイアスとは

認知バイアスとは、「人間の思考及び推論において、論理、確率論的推論、及び妥当性の教義にしばしば従わない、系統的な認知的性質又は傾向」と考えられている(参考文献:Encyclopaedia of Behavioural Neuroscience, 2nd edition, 2021)。

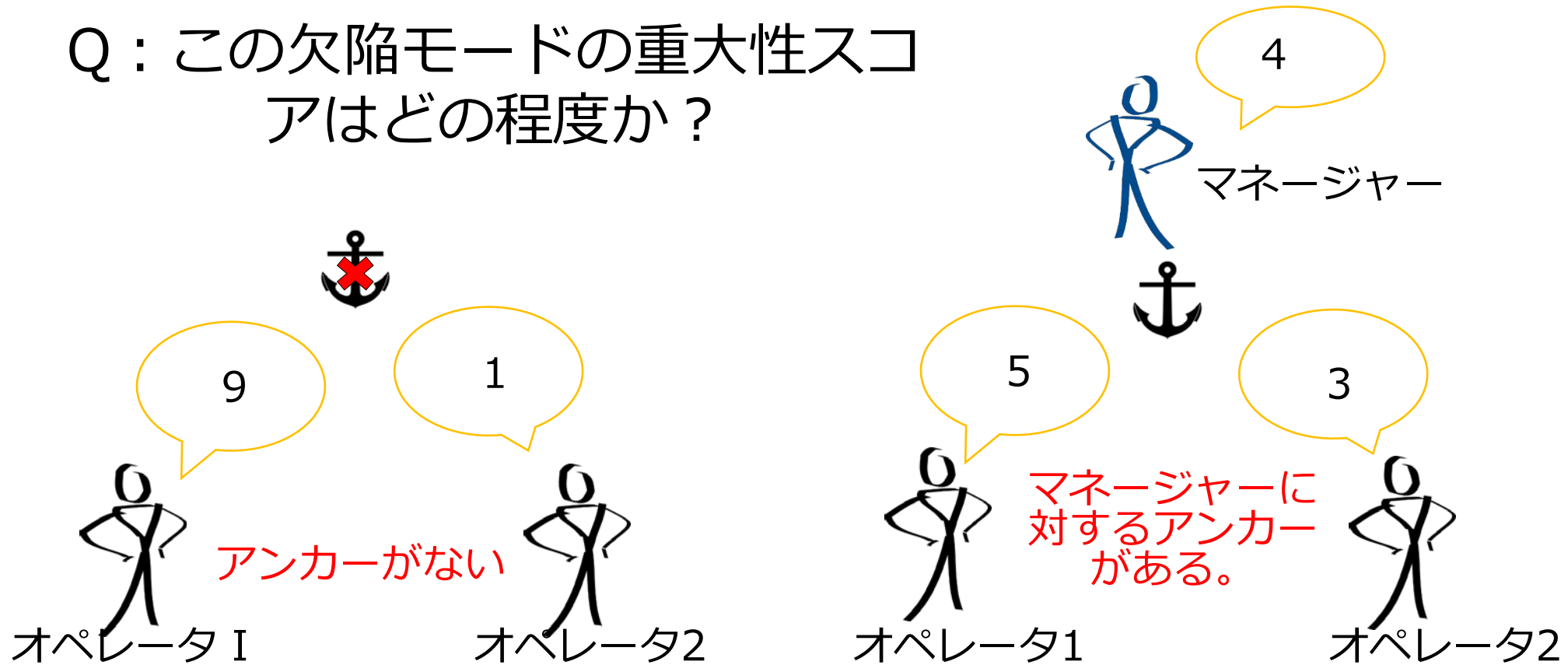
他の出版物においても、同様の記述がされている。

- Kortelingら(2021)は、認知バイアスを「情報プロセスの結果を不正確、最適以下、または単に間違っただけのものにするような方法で、情報プロセスを歪曲させる、系統的で普遍的な傾向」としている。
- Huら(2021)は、認知バイアスを「生活の多くの領域（社会的状況、記憶の想起、信念、行動等）で影響を及ぼす判断における、規範又は合理性からの逸脱の系統的パターン」としている。

## 5.3 主観性の管理と最小化

認知バイアスの例（アンカリングバイアス）

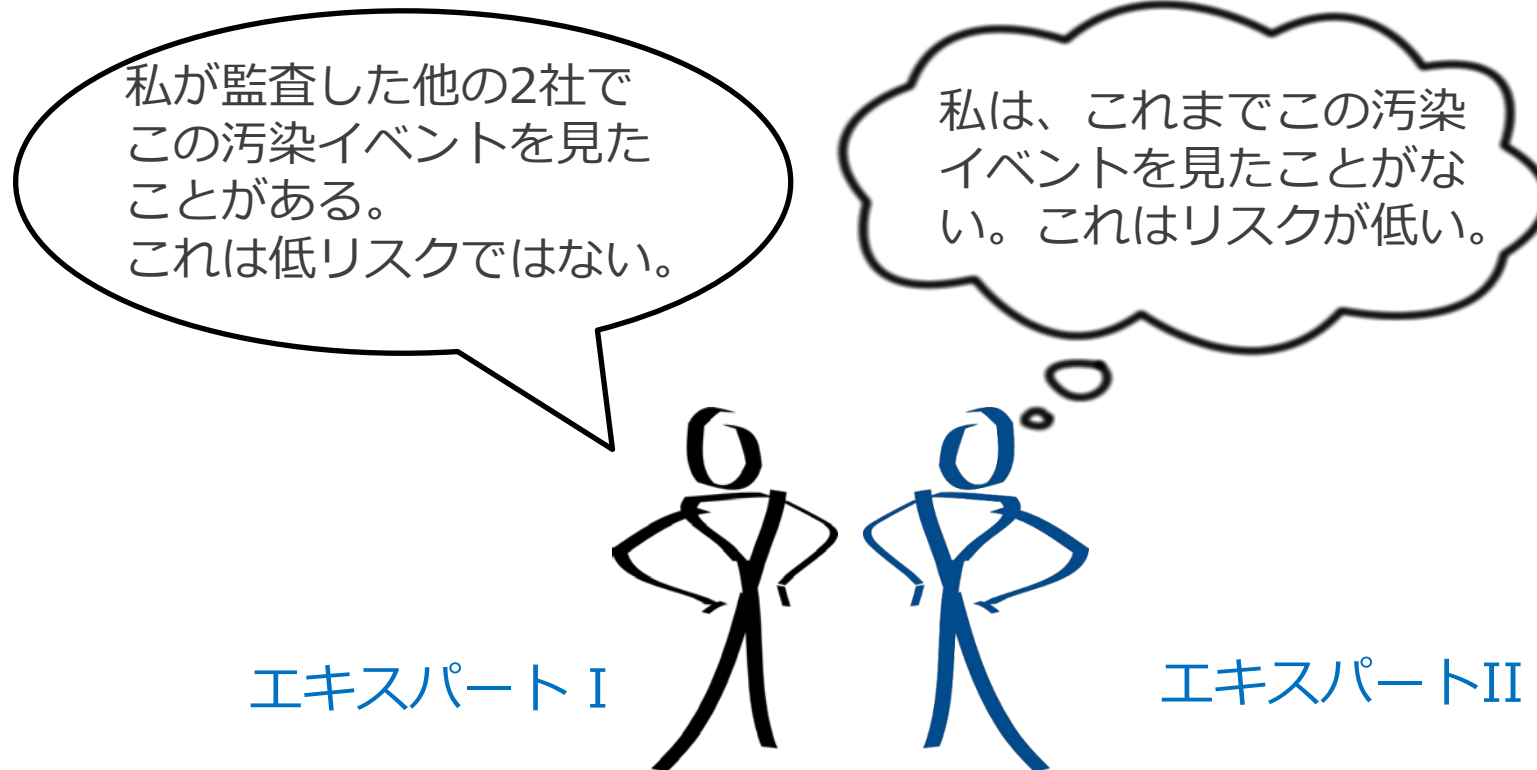
Q：この欠陥モードの重大性スコアはどの程度か？



人々は、特にリーダーから来た場合には、最初に聞いた情報に過度に依存することがある。

## 5.3 主観性の管理と最小化

### 認知バイアスの例（利用可能性バイアス）



すぐに思い浮かぶものは、実際よりも代表的なものである。  
人々は、自分が容易に入手できる情報の重要性を過大評価することがある。

## 5.3 主観性の管理と最小化

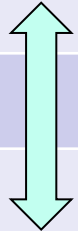
バイアス:	意味、及び結果として生じる可能性のあるもの:
アンカリングバイアス	人は、最初に聞いた情報に過度に頼ることがある。これは、以前に獲得した情報に対する偏った決定を生じさせる可能性がある。 (注:このバイアスは、「固定」と「調整」と呼ばれることもあり、発見的と呼ばれることもある)。
利用可能性バイアス	イベントの頻度、重要性、または可能性を、関連する事例を思い浮かべやすいように判断する傾向に関連している。人々は、自分がすぐに入手できる情報の重要性を過大評価することがある。
現在のバイアス	トレードオフの状況において、より大きな将来の報酬を待つよりも、より小さい現在の報酬を優先する傾向。
想起バイアス	古いデータよりも最近得られた情報を重視する傾向。
知識/現状バイアス	未知のことよりもよく知られていることを系統的に好む傾向。
確証バイアス	自分がすでに持っている先入観や仮説を肯定するため、情報を探し、解釈し、焦点を当て、記憶する傾向。
内集団バイアス	他人よりも自分のグループ内の人間をより好きになる傾向。その結果として、自分のグループの一員であると考えている人が優遇される。

## 5.3 主観性の管理と最小化

また、リスクに関する質問の定義が不十分である場合や、リスクマネジメントの手法におけるリスクスコアリング尺度の設定が不完全な場合、主観性が入る可能性がある。

リスクアセスメントの手法で用いられている多くの尺度は、「順序数」と呼ばれるものによって構成されている。

- これらの尺度（例えば1～5、又は1～10）は、単に物の相対的な順序を示すものであり、実際の測定単位を表しているわけではない。
- 個々の値の大きさは、数値的には意味を持たない(Conrow, 2003)。
- このような尺度は本質的に主観的であることから、使用にあたっては注意が必要となる。
- 例えば右に示した「発生確率」の尺度について、当然、4の発生確率は2の発生確率よりも高いが、2倍高いとは限らない。

	発生確率
5	最高
4	
3	
2	
1	最低

## 5.3 主観性の管理と最小化

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。

- 数値又は言葉ベースの尺度は、確率と重大性がどの程度であるかを見積もる際によく使用されるが、そのような尺度は主観性の原因となり得る。
- これにはいくつかの要因がある：
  - 尺度を構成する様々な程度は十分に定義されていない可能性があり、それらが実際に何を意味するか不明な可能性がある。
  - 様々な程度が互いに十分に区別されていないことがあり、ある程度と別の程度のどちらを割り当てるべきか不明瞭な可能性がある。
  - 様々な程度を表現するのに使われる言葉は、異なる人間に対して違うことを意味する可能性がある。

## 5.3 主観性の管理と最小化

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

例えば次の尺度について、どのように考えるか。

	発生確率
5	可能性が非常に高い
4	頻回
3	たまに
2	可能性は低い
1	まれ

	危害の重大性
5	患者の死亡
4	患者の負傷
3	患者への中等度の影響
2	患者への軽微な影響
1	患者への無視できる影響

責もる際によ

に何を意味す

のどちらを割

る可能性があ



## 5.3 主観性の管理と最小化

**主観性は品質リスクマネジメント活動から完全に排除することはできないが、バイアスや憶測への対処、品質リスクマネジメントの手法の適切な使用、関連するデータ及び知識の入手源（ICH Q10項、1.6.1項参照）の最大活用により制御できる場合がある。**

**品質リスクマネジメント活動に関与する全ての関係者は、主観性が入る可能性を認識し、予測し、対応するべきである。**

主観性は品質リスクマネジメント活動から完全に排除することはできないが、制御できる場合がある。

全ての関係者は主観性が入る可能性を認識し、予測し、対応する。

# まとめ

- 主観性は、リスクアセスメントからリスクレビューまで、QRMプロセスのあらゆる部分にわたって存在している。
- 主観性を制御し、最小化するために、様々な戦略を取ることが可能である。
- 主観性の要因及び主観性を制御するために考慮すべき事項として、以下のものがある。
  - 発見的手法及びバイアスの影響を減らすための措置を講じること
  - 目的に合致したリスクスコアリングの手法を使用すること
  - QRMの手法が意図したとおりに適切に使用されていることを確認すること
  - 関連するデータ及び知識の入手源を最大限に活用すること