

リスクベースの意思決定 Risk-Based Decision-Making

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。

リスクベースの意思決定に関する改正の背景

- 旧ガイドラインでも意思決定について言及されているが、以下の点について不明確であった。
 - リスクベースの意思決定にどのような意義があるか。
 - 品質リスクマネジメントが意思決定をどのように改善するのか。
 - リスクベースの意思決定がどのように達成されるのか。
- この分野には様々な査読付き論文があり、当該研究の製薬業界における認知度(及び取り込み)は改善の余地がある。
- リスクベースの意思決定活動に投資することで期待される利益について言及することは有用である。
- リスクベースの意思決定に関する改正により、幅広い分野及び活動（特に、迅速な申請が必要な場合）における意思決定の質の改善に繋がる可能性がある。

リスクベースの意思決定に関する改正の概要

- 知識の活用を通じて不確実性に対処するため、リスクベースの意思決定がどのように効果的であるか、リスクベースの意思決定へのアプローチが有益性が示された。資源の配分を含め、多くの分野において、情報に基づいた意思決定を促進する。
- リスクベースの意思決定を行うために用いられる異なるプロセスとしてどのようなものがあるか、また、それらが品質リスクマネジメント活動において適用される形式性の程度にどのように関係しているかが示された。
- リスクベースの意思決定のためのアプローチに関して、様々な程度の体系がどのように存在するかを扱い、そのようなアプローチに関するガイダンスが示された。

リスクベースの意思決定に関する改正箇所

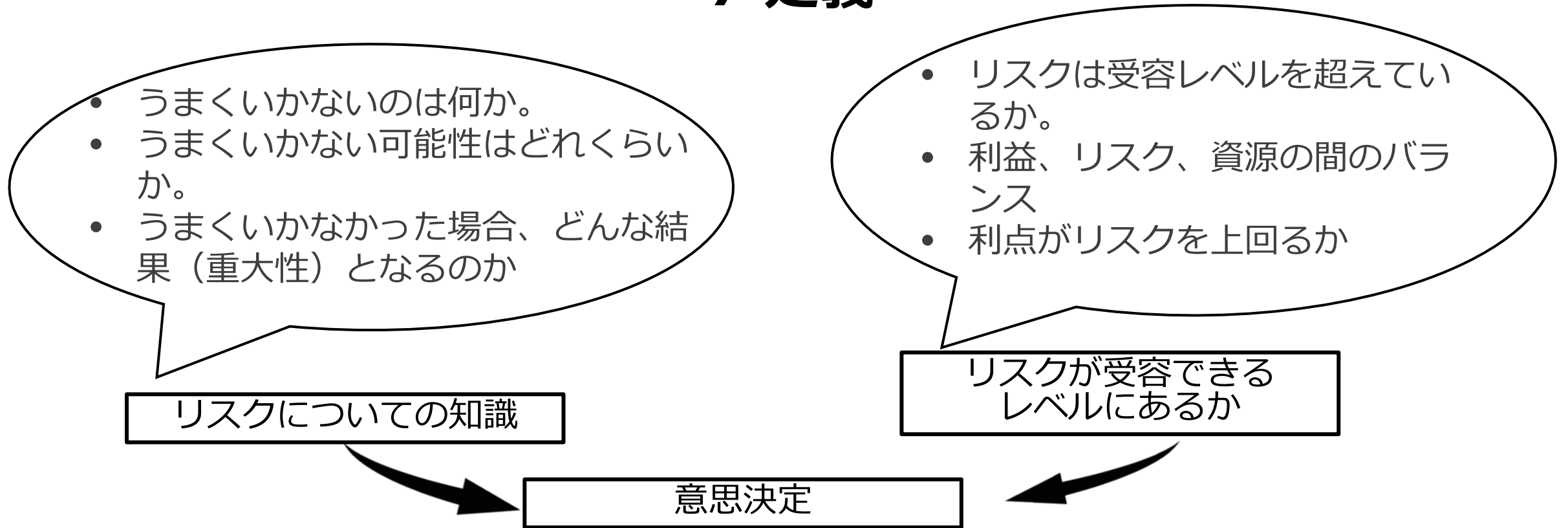
章	新設／改正
1 序文	改正
4.1 責任	改正
5.2 リスクベースの意思決定	新設
7 定義 ←こちらから説明します	改正

7 定義

リスクベースの意思決定 (Risk-Based Decision-Making)

意思決定に関連するリスクについての知識と、リスクが受容できるレベルにあるかどうかを考慮する意思決定に対するアプローチ又はそのプロセス。

7 定義



リスクベースの意思決定は、例えば以下のように、日常的に行われている。

- 変更管理または逸脱に対するリスク分類
- サプライヤーに対するリスク分析

1 序文

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である。**医薬品の品質は、医薬品の製品ライフサイクルを通じて、適切なリスクベースの意思決定に基づいて保証されるものであることを理解することが重要であり、これにより、医薬品の品質にとって重要な特性が維持され、安全性と有効性が維持される。**

適切なリスクベースの意思決定

→ 医薬品の製品ライフサイクルを通じて医薬品の品質を保証

→ 医薬品の安全性と有効性が維持

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。

5.2 リスクベースの意思決定

リスクベースの意思決定は、すべての品質リスクマネジメント活動に付随するものであり、それは、組織の意思決定者に不可欠な基礎を提供する。リスクベースの意思決定は、品質リスクマネジメントプロセスにおいて適用される労力・形式性・文書化のレベルを決定することから開始する。

リスクベースの意思決定

→組織の意思決定者に不可欠な基礎を提供。

リスクベースの意思決定の開始

→品質リスクマネジメントプロセスにおいて適用される労力・形式性・文書化のレベルを決定。

5.2 リスクベースの意思決定

品質リスクマネジメント活動から下される意思決定には、どのようなハザードが存在するか、それらのハザードに関連するリスク、必要とされるリスクコントロール、リスクコントロール後の残留リスク受容、並びに品質リスクマネジメント活動とそのアウトプットのコミュニケーションとレビューの、これらに関連することが含まれる。

意思決定には以下（及びそれらに関連すること）が含まれる。

- どのようなハザードが存在するか
- それらのハザードに関連するリスク
- 必要とされるリスクコントロール
- リスクコントロール後の残留リスク受容
- 品質リスクマネジメント活動とそのアウトプットのコミュニケーションとレビュー

5.2 リスクベースの意思決定

全ての意思決定は知識の利用に依存するため、知識管理に関するガイダンスについてはICH Q10を参照のこと。リスクベースの意思決定に用いられるデータの信頼性を保証することも重要である。

5.2 リスクベースの意思決定

リスクベースの意思決定における知識の役割

- 意思決定のプロセスでは、品質リスクマネジメント活動に情報を提供するために、知識ベースでの不確実性を考慮する。
- 現時点の不確実性の程度に基づいて、適切な程度の形式性及び体系を意思決定のプロセスに適用する。

高い不確実性
限られた知識

不確実性の連続性

低い不確実性
十分な関連知識

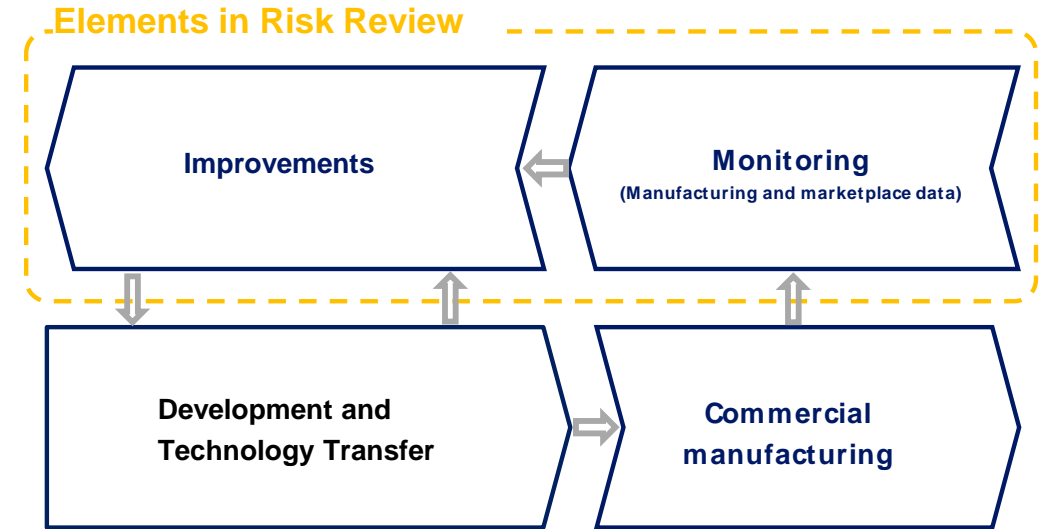
不確実性を減らし、より多くの知識を集めるための作業

知識のギャップがある場合、不確実性を減らし、効果的なリスクベースの意思決定をサポートするために、より形式度の高い品質リスクマネジメントのアプローチが必要となる。

5.2 リスクベースの意思決定

リスクベースの意思決定は、医薬品品質システムを用いたライフサイクルにおいて、関連する知識の活用によって促進される。

- 開発及び技術移転に際して、リスクシナリオに関する知識を確立することが重要であり、その結果として、適切なリスクコントロールの決定を行うことが可能となる。
- 商業生産においては、管理された状態が保たれることを保証するために、日々リスクベースの意思決定がなされる。
- 設備、製造及び品質のデータがモニタリングされ、その知識は、リスクコントロールを適用させるための将来的な意思決定に情報を提供する。
- その後、リスク低減のための改善活動を開始することができる。
- リスクベースの意思決定及びリスクレビュー活動に、上記の全ての情報を提供することが可能である。



パフォーマンスデータの継続的なモニタリングにより、リスク低減のための改善活動(ICH Q10と整合)及び適切なリスクベースの意思決定につながる新たな知識を獲得する。

5.2 リスクベースの意思決定

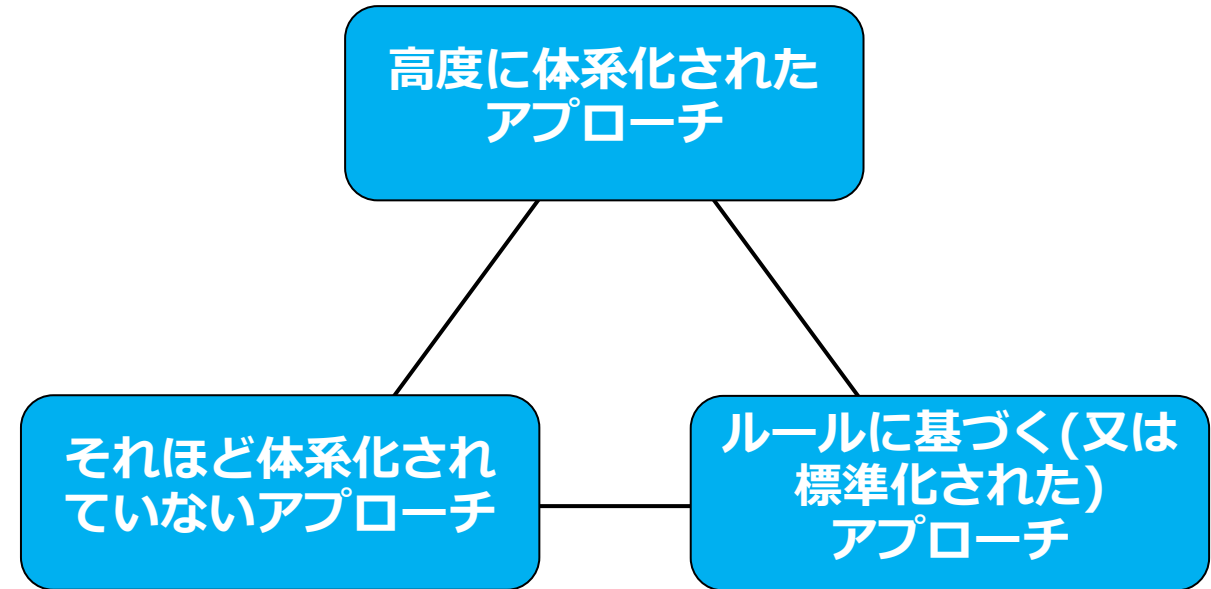
リスクベースの意思決定のアプローチ:

リスクベースの意思決定に用いるプロセスにはいくつかの種類があり、当該プロセスは、品質リスクマネジメントのプロセスに適用される形式性をどのレベルにするかという点に直接関係している(品質リスクマネジメントにおける形式性のガイダンスは、上記の5.1項を参照のこと)。

品質リスクマネジメントの形式性のレベルが高いほど、リスクベースの意思決定には、より高いレベルの体系化が求められる場合がある。リスクベースの意思決定のアプローチの体系には、様々な度合いのものがある。体系化の度合は、連続体（あるいはスペクトラム）であると考えることができる。以下に、高度に体系化されたプロセスとそれほど体系化されていないプロセスの比較、およびリスクに基づく意思決定を行う際のルールに基づくプロセスについて記載する。

5.2 リスクベースの意思決定

- リスクベースの意思決定を行うために用いられる様々なプロセスがあり、品質リスクマネジメントプロセスが適用される形式性の程度に関連している。
- 一般的に、QRMの形式性の程度を高めるためには、高いレベルの体系化されたリスクベースの意思決定を行う必要がある。
- 体系にはさまざまな程度のものがあり、連続体(またはスペクトル)として考えるべき。



良い品質リスクマネジメントの実践にあたっては、目的に適した手法を行うことが適切。
→簡潔な根拠に基づいた評価で単純な意思決定に十分な場合には、複雑な定量分析は不要かもしれない。

5.2 リスクベースの意思決定

- **リスクベースの意思決定のプロセスは、高度に体系化されたものであり、既存の利用可能な選択肢を厳格に分析した上で、意思決定を行う場合もある。また、利用可能な選択肢に関連する要因を詳細に検討することも、このプロセスには含まれる。このようなプロセスは、重要な決定を行う場合の他、不確実性及び/又は複雑性の程度が高い場合に用いられることがある。**

高度に体系化されたアプローチには、以下が含まれる。

- 既存の利用可能な選択肢を厳格に分析
- 利用可能な選択肢に関連する要因を詳細に検討

→例えば、重要な決定を行う場合、不確実性及び/又は複雑性の程度が高い場合に用いる。

5.2 リスクベースの意思決定

高度に体系化されたアプローチの事例
(新原薬中の製造工程における不純物の取り扱い)

1. 状況

- 原薬における不純物の生成は、患者の安全を担保するために、製品ライフサイクルを通じて管理する必要がある。
- 不純物レベルは、原薬又は製剤における重要品質特性である。
- 不純物管理は、スケールアップのプロセスにおいて最も重要な作業の一つである。

2. 決定すべき事項

- 規格値/判定基準をどう設定すべきか?
- 構造既知の不純物又はその誘導体を許容レベルまで除去/低減するために、どのように製造ルートを最適化するか?

5.2 リスクベースの意思決定

高度に体系化されたアプローチの事例
(新原薬中の製造工程における不純物の取り扱い)

3. 考察

- 不純物のリスク及び管理を評価し、製品中に不純物が形成される可能性のある潜在的な欠陥又はギャップに対する管理戦略を特定し、考案するために、QRM並びに製造工程及び製品の知識を利用する。
- 製造工程の最適化のためにQbDの利用
- 部門横断的なチーム(研究開発、品質、製造、薬事及びその他関連部門)の利用

4. リスクベースの意思決定

- 以下に基づいて管理戦略及びプロセス設計を確立し、継続的に改善：
 - 安定性試験
 - 開発段階における科学的研究
 - 形成に関する知識及び理解
 - 最終的に原薬中にCQAとして残留する不純物の変遷及び除去との関係性
 - ルーチンのロット分析

5.2 リスクベースの意思決定

- 上記の場合以外は、リスクベースの意思決定のプロセスは、高度に体系化はされない。ここでは、より単純なアプローチで意思決定がなされ、ハザード、リスク、必要とされるリスクコントロールのアセスメントには、主として既存の知識を利用する。また、そのようなプロセスが用いられる場合としては、重要度の高い判断を行うが、不確実性及び/又は複雑性の程度が低い場合がある。

それほど体系化されていないアプローチには、以下が含まれる。

- より単純なアプローチで意思決定
- リスクコントロールのアセスメントには主として既存の知識を利用

→例えば、不確実性及び/又は複雑性の程度が低い、重要度の高い判断を行う場合に用いる。

5.2 リスクベースの意思決定

- また意思決定は、ルールに基づく(又は標準化された)アプローチを用いる場合があり、そうした決定を下すためには新たなリスクアセスメントを必要としない。これは、どのような決定をしなければならないかを定めた標準操作手順、方針又は十分に理解された要件が設定されていることである。ここでは、そのような決定に係るルール(又は範囲)が整備されている場合がある。これらは関連するリスクについてすでに得られている理解に基づいている場合があり、そして、それらは期待される結果及び/又はあらかじめ決定した措置につながる。

5.2 リスクベースの意思決定

ルールに基づくアプローチの事例（苦情の影響評価）

決定される事項: 苦情及びその調査に関連して講じられた措置の分類方法

- 自社製品について受け取った苦情を、標準化されたプロセスに従って分類する。
- それぞれの苦情の影響は、以下の例のように、苦情に割り当てられたカテゴリーに沿って、事前に定義される。
 - 患者が死亡したとの苦情はすべて「死亡」に分類される。
 - 実施されている標準化されたプロセスでは、すべての「死亡」の苦情に「重大」影響評価を割り当てる。
 - 次に、この影響評価によって、苦情に対して実施される調査の種類、程度、及び速度を決定する。
- 以上のルールに基づくアプローチでは、リスクベースの意思決定(つまり、苦情の影響度に関する評価)が一貫して実施され、スタッフは苦情自体をリスク評価する必要はない。

5.2 リスクベースの意思決定

リスクベースの意思決定に対する上記のアプローチは、知識の使用を通じて不確実性に対処し、多くの分野において規制当局及び製薬企業による情報に基づいた意思決定を促進するため、有益である。また、不確実性がどこに残っているかを認識するのにも役立つため、適切なリスクコントロール（検出の改善を含む）を特定し、これらの不確定要素の理解を深め、不確実性のレベルをさらに下げることができる。

リスクベースの意思決定のアプローチの有用性。

- 知識の使用を通じて不確実性に対処
→意思決定の促進
- 不確実性がどこに残っているかを認識
- 適切なリスクコントロールの特定

まとめ

- リスクベースの意思決定は、品質リスクマネジメント活動に関連しており、日常的に行われている。
- リスクベースの意思決定は、知識の使用を通じて不確実性に対処することができるため有益である。
- リスクベースの意思決定により、多くの分野（査察・審査業務等）において、規制当局及び製薬業界の情報に基づく決定が促進される。
- リスクベースの意思決定により、不確実性のレベルを低減するために、適切なリスクコントロールの採用が促進される。
- リスクベースの意思決定を行うために用いられるプロセスには様々なものがあり、これらはQRMプロセスを行う際の形式性のレベルに関係している。
- リスクベースの意思決定のためのアプローチにはいくつかの種類がある。