

リスク管理計画 医薬品不足の可能性を軽減する 産業界向けガイダンス¹

I. はじめに

本ガイダンスは、以下のような関係者を支援することを意図している。²リスク管理計画（RMP）を策定、維持、実施し、ヒト医薬品及び生物学的製剤の供給不足の未然防止を積極的に支援することを目的とする。³RMPは、供給途絶の原因となりうるハザードを軽減するための戦略を関係者が積極的に特定し、優先順位を付け、実施するための枠組みを提供することができる。このような供給途絶は医薬品不足につながる可能性がある。効果的な品質リスクマネジメントは、より良い情報に基づいた意思決定を促進し、関係者が関連するリスクを理解し、管理できることをFDAにより確実にし、また、規制当局による直接的な監視の範囲とレベルに影響を与える可能性がある。⁴最近の出版物や報告書によれば、医薬品不足の大部分は品質問題に関連している。^{5,6,7,8}本ガイダンスでは、国際統合化会議（ICH）の業界向けガイダンスQ9品質リスクマネジメント（2006年6月）に記載された原則に沿った、関係者がRMPを作成する際に考慮すべき枠組みについて説明する。さらにFDAは、RMPの内容を策定する際に考慮すべきリスク要因についても推奨している。

本書の内容は、特に契約に盛り込まれる場合を除き、法的効力を有するものではなく、いかなる形でも一般市民を拘束するものではない。本文書は、法律の下での既存の要求事項に関して、公衆に明確さを提供することのみを意図している。本ガイダンスを含むFDAガイダンス文書は、特定の規制または法的要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ見なされるべきである。ガイダンスにおける*should*の使用は、何か提案または推奨されているが、必須ではないことを意味する。

II. 背景

FDAは、医薬品不足は患者にとって決定的に必要な治療を遅らせ、場合によっては拒否することさえあるため、公衆衛生上の重大な脅威となることを認識している。最近の出版物では、医薬品製造プロセスとサプライチェーンに対するリスクを積極的に評価することが、市場の脆弱性の理解と相まって、関係者が医薬品のライフサイクルを通じて高品質な医薬品の入手可能性を維持するのに役立つ強固な製造オペレーションを支援することを可能にしたと説明している。⁹さらに、積極的なリスク評価により、一部の関係者は医薬品不足につながる可能性のある供給の途絶を予測し、防止することができるようになったと説明している。¹⁰

2012年7月、米国議会は食品医薬品局安全・革新法（FDASIA）を制定し、FDAに医薬品供給の途絶や医薬品不足を防止・緩和するために産業界と協力する手段を付与し、品質を確保するための医薬品製造の監視・管理に関連する現行の適正製造基準（GMP）要件を明確化した。¹¹2011年と2012年、FDAは368件の新薬不足の緩和と473件の医薬品不足の防止を支援した。一方、FDASIA制定後の6年間では、FDAは222件の新薬不足の緩和と806件の医薬品不足の防止を支援した。¹²新薬不足の発生件数は2011年をピークに大幅に減少し、2015年と2016年には最低を記録したが、この減少傾向はその後も続かなかつた。2018年以降も医薬品不足は発生し続けており、ほぼ同じ水準である。さらに、医薬品不足はより持続的になっている（すなわち、有効な医薬品不足の期間が長くなっている）。¹³医薬品不足の原因の多くは、例えば、医薬品の品質に関する問題、サプライチェーンの製造業務の混乱（例えば、自然災害や供給者による部品の製造中止による）、将来の需要予測の限界、医薬品の市場撤退などである。¹⁴さらに、近年、FDAは医薬品メーカーに対するサイバー攻撃の増加を観察しており、そのような攻撃が医薬品サプライチェーンに及ぼす影響をますます懸念している。¹⁵

2020年3月、コロナウイルス支援・救済・経済保障法（CARES法）の制定に伴い、連邦議会は連邦食品・医薬品・化粧品法（FD&C法）に506C(j)項を追加した、¹⁶この法律は、特定の製造業者に対し、「当該医薬品または当該医薬品の原薬が製造される事業所ごとに、該当する医薬品の供給に対するリスクを特定し評価する冗長リスク管理計画」を策定し、維持し、必要に応じて実施することを求めている。セクション506C(j)は2020年9月23日に発効した（本ガイダンスのセクションIII.を参照）。

FDAは、法令や規制の枠組みを通じた医薬品不足の問題への対応や、関係者との連携による努力が、新たな医薬品不足の発生件数の減少や、既存の医薬品不足の解消に要する時間の短縮に寄与していると考えている。しかし、FDAは、医薬品不足と医薬品不足緩和の取り組みが、関係者とFDAに多大な財政的・資源的負担をもたらすことを認めている。FDAは、RMPを、医薬品の供給中断につながる可能性のあるリスクを関係者が事前に特定、評価、軽減するために利用できる重要なメカニズムであり、その結果、供給不足および供給不足につながる可能性のある問題の解決に関連する財政的および資源的負担を先制的に軽減することができると考えている。

RMPは、リスクを評価し、管理し、伝達し、見直す作業に、品質マネジメント方針、手順、慣行を体系的に適用するものである。これらのアプローチや手法は、事業に悪影響を及ぼす可能性のある広範なリスクを管理するために、多くの業界で一般的に用いられている。製薬業界では、医薬品メーカーが品質リスクマネジメントを使用している。品質リスクマネジメントは、医薬品のライフサイクル全体にわたって、医薬品の品質に対するリスクを評価し、管理し、伝達し、見直すための体系的なプロセスである。品質リスクマネジメントは2つの原則に基づいている：¹⁷

- (1) 品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、最終的に患者の保護につながるものでなければならない。

(2) 品質リスクマネジメントプロセスの労力、形式、文書化のレベルは、リスクのレベルに見合うものでなければならない。

2006年にICHQ9が公表されて以来、製薬業界は品質リスクマネジメントの原則を導入するために段階的なステップを踏んできた。その結果、多くの利害関係者が、これらのリスクマネジメントの原則を用いて、業務プロセスに対する広範なリスクを積極的に特定し、評価し、その影響を緩和するためのプロセス及び手順を既に確立していると、当庁は考えている。当庁は、医薬品不足につながる可能性のある供給途絶のリスクを積極的に管理するために、これらのアプローチを使用することを奨励する。

III. リスク管理計画：利害関係者と製品

本セクションでは、医薬品の製造サプライチェーンにおける利害関係者を定義し、FD&C法第506C条(j)に基づきRMPが必要とされる製品、およびRMPが推奨される製品について説明する。

A. 製造サプライチェーンのステークホルダー

医薬品供給中断のリスクを軽減するために必要な手順を含むRMPの内容は、ある医薬品のサプライチェーンにおける様々な利害関係者によって異なる可能性がある。本ガイダンスでは、医薬品サプライチェーンの関係者を以下のように分類する。

主要な利害関係者。18

主要な利害関係者は、一般に、医薬品の製造に必要な材料及びサービスを決定する主体である。この知識は、医薬品のサプライチェーン全体をより深く理解することにつながり、従って、主要な利害関係者は、サプライチェーン途絶のリスクの多くを管理する上で最も適した立場にある。主要な利害関係者には以下が含まれる：

- 承認申請のある医薬品については、新薬承認申請、新薬承認省略申請、生物製剤承認申請の保有者
- 申請書のない医薬品については、完成医薬品のサプライチェーンへの変更（冗長な原薬供給源の追加や医薬品容器の供給中断の緩和など）を理解し、実行する能力を有する事業者

● 二次的利害関係者。19

二次的利害関係者とは、医薬品のサプライチェーンの特定のセグメントについて、より詳細な洞察を持っていると期待される団体であるが、その全体を理解しているわけではない。二次的利害関係者には以下が含まれる：

- 医薬品評価研究センター（CDER）または生物製剤評価研究センター（CBER）により規制されている、医薬品主導型、医薬品-

医療機器組合せ製品または生物学的製剤主導型、生物学的製剤-
医療機器組合せ製品の製造業者を含む。^{20,21}

- 原薬メーカーだけでなく、原薬を物理的に加工（粉砕、コーティングなど）または包装するメーカーも含まれる。
- **その他の利害関係者。** 医薬品のサプライチェーンにおけるその他の利害関係者のうち、一次的または二次的な利害関係者以外のもの、例えば、不活性成分製造業者、包装業者、流通業者など。

B.RMPが必要な製品

本ガイダンスの背景の項で述べたように、CARES法はFD&C法に506C(j)項を追加し、特定の製造業者に対し、「当該医薬品または当該医薬品の原薬が製造される事業所ごとに、該当する医薬品の供給に対するリスクを特定し評価する冗長性リスク管理計画」を策定し、維持し、必要に応じて実施することを義務付けた。^{22,23}

以下の医薬品、原薬、および関連医療機器の各製造業者は、当該医薬品または当該医薬品の原薬を製造する事業所ごとに、該当する場合、当該医薬品の供給に対するリスクを特定し評価するRMPを策定し、維持し、必要に応じて実施しなければならない；²⁴

- 処方薬である：²⁵
 - 生命を支える²⁶
 - 生命を維持する²⁷
 - 衰弱性疾患または状態の予防または治療に使用することを意図したものの、²⁸緊急医療または手術中に使用される薬剤を含む。²⁹公衆衛生法第319条に基づき長官が宣言した公衆衛生上の緊急事態において、公衆衛生上重要な医薬品³⁰
- 上記の医療用医薬品に含まれるすべての原薬
- 上記の医療用医薬品に含まれる調製または投与に使用される関連医療機器、すなわち、当該事業所が製造し、CDERまたはCBERが規制する医薬品主導型、医薬品-
医療機器組合せ製品または生物学的製剤主導型、生物学的製剤-
医療機器組合せ製品の構成部分である機器。^{31,32}

FDAは、FD&C法第506C条(j)に基づきこの要求事項の対象となる製造業者には、本ガイダンスのIII.A.項で定義されている第一および第二の利害関係者が含まれると考えている。

C.RMPが推奨される製品

特

定の種類の医薬品³³FD&C法第506C条(j)に基づく要件に含まれない特定の種類の医薬品およびAPI、³⁴供給途絶や供給不足に陥った場合、患者ケアに影響を及ぼす可能性があるため、FDAは特に懸念している。さらに、FDAは、サプライチェーンの冗長性が低い製品など、特定の医薬品は供給不足のリスクが高いことを見出している。このセクションに列挙された製品は、第506C条(j)に基づき、製造業者がRMPを作成、維持、実施しなければならない製品である場合もあれば、そうでない場合もある。例えば、希少疾患や病態の治療を目的とした医薬品も、506C(j)項に基づきRMPを策定、維持、実施しなければならない医薬品である場合もあれば、そうでない場合もある。医薬品またはそれらの製品に組み込まれる原薬が以下のリストに記載されたカテゴリーに該当するが、FD&C法第506C条(a)に記載された医薬品またはそのような医薬品に含まれる原薬ではない場合、FDAは、それでもなお、関係者が、供給の信頼性を提供するために、必要に応じて、そのような製品のRMPを開発し、維持し、実施することを推奨する：

- 希少疾患や症状の治療を目的とした医薬品³⁵
- 適切な代替品がない医薬品
- 生物学的、化学的、放射線・核物質によるテロ攻撃、または自然発生する新興感染症に起因する公衆衛生上の緊急事態が発生した場合に使用される医療対策。³⁶およびその他の脅威物質（すなわち、国家安全保障に不可欠なもの）。³⁷
- 単独供給製品³⁸
- 製品のサプライチェーンにおいて、最終製剤（FDF）製造所の品質管理部門により適切な認定を受けた原薬製造業者が1社のみである医薬品^{39,40}
- 製品のサプライチェーンにFDFメーカーが1社しかない医薬品⁴¹
- 過去5年間の検査で、公式措置指示（OAI）とされた施設（包装施設や研究所を含む）で製造された医薬品。⁴²その製品のサプライチェーンにおいて、その作業を行う資格を有する製造施設が他にない場合⁴³

RMPは企業の規制要件の遵守を促進する有用なツールである。⁴⁴一般的な問題として、FDAはRMPが医薬品および原薬の供給の信頼性を確保するのに役立つグッドプラクティスであると考えている。したがって、FDAは、関係者に対し、前述のFD&C法第506C条(j)の要件の対象となる医薬品またはAPIに加え、同要件の対象とならない医薬品またはAPIについても、RMPの策定、維持、実施を検討することを推奨する。

IV. RMPの枠組みと開発戦略

FDAは、効果的なRMPを開発するための枠組みとして、ICHQ9に記載されている品質リスクマネジメントプロセスと原則を使用することを推奨している。本ガイダンスは、ICH Q9に記載されたフレームワークの要素を追加し、RMPに対する利害関係者の監視のための考慮事項を記載し、RMP策定の文脈における品質リスクマネジメントプロセスの解釈を支援することを意図している。⁴⁵さらに、利害関係者はRMPを業務の他の側面と統合することにより利益を得ることができる。

A. ステークホルダーによるRMP策定戦略

RMPは、医薬品の製造工程及び医薬品のサプライチェーンを混乱させる可能性のあるリスクが特定され、評価され、緩和されていることを確認するのに役立つ。RMPの策定と実施における個々の利害関係者の役割は、その利害関係者の医薬品製造プロセスやサプライチェーンへの関与の度合いによって異なる。しかしながら、FDAは、医薬品不足のリスクを軽減するために、医薬品サプライチェーン全体にリスクマネジメントの原則を適用すべきであると考えている。

主要な利害関係者のRMPは、組織または組織のサブセクター全体にわたって一貫してリスクを特定し、評価し、緩和するための包括的なアプローチを確立する、より広範な戦略を含むべきである。このアプローチは、制度化された品質マネジメントの成熟度と整合している。⁴⁶このアプローチは、サプライチェーン全体の欠品につながる可能性のある供給途絶のリスクを理解し、サプライチェーンに冗長性を統合し、生産の全段階における需要変化の予測を改善し、持続可能なコンプライアンスを維持し、購入者と製造業者間の全体的なインセンティブを改善し、規制当局との協力を促進する、制度化された品質マネジメントの成熟度と一致するものである。FDAは、主要な利害関係者のRMPに、適宜、混乱後のサプライチェーンの修復計画も含めることを推奨する。さらにFDAは、主要な利害関係者が医薬品の規制ライフサイクルのできるだけ早い時期にRMPの策定を開始することを推奨する。

二次的及びその他の利害関係者が、一次的利害関係者のRMPの広範な戦略を自らの計画に取り入れることができ、また、一次的利害関係者のRMPで特定されたリスクを、製造施設に特化して文脈化できるようにするため、当庁は、一次的利害関係者が、そのRMPを可能な限り二次的及びその他の医薬品の利害関係者と共有することを推奨する。一次的な利害関係者のRMPを二次的な利害関係者及びその他の利害関係者と共有することにより、個々の医薬品又はその固有の製造工程に特有の緩和及び回避戦略をさらに精緻化することもできる。例えば、第一の利害関係者のRMPが原材料の入手可能性に既に対処している場合、このリスク因子は受託製造業者のRMPでは対処しないことが適切かもしれない。しかしながら、このような状況においても、FDAは、製造委託先のRMPが、工程管理の維持、製造設備の堅牢性、製品特有のユーティリティ要件など、一般的なリスクや製品特有の設備リスクにも対応することを推奨している。

特定の医薬品のサプライチェーンに関わる関係者は、協力してRMPの策定と実施に

取り組むべきである。本ガイダンスの付録には、RMP戦略を策定する際に関係者が考慮すべきリスク要因が示されている。

B. 品質リスク管理プロセスの枠組み

FDAは、ICHQ9の品質リスクマネジメントフレームワークに基づき、図1に示すようなRMPの策定プロセスを推奨している。各プロセスステップの詳細は以下のサブセクションに示す。

1. RMPの開始

RMPを開始する目的は、実際に医薬品供給が途絶えるのを待つのではなく、関係者が医薬品供給途絶のリスクを積極的に評価できるようにすることである。効果的なRMPの策定、実施、維持には、分野横断的な調整と協力が不可欠である。

2. リスクアセスメント

リスクアセスメントでは、関連するハザードを特定し、各ハザードのリスクを評価し、(1)何がうまくいかない可能性があるか、(2)うまくいかない可能性(確率)はどのくらいか、(3)その結果(重大性)はどのくらいか、に基づいて医薬品供給中断のリスクを評価する。

- リスクの特定 -

これには、医薬品供給の中断を引き起こす可能性のある重要な業務又は工程を含むハザードを特定することが含まれる。潜在的なハザードは、過去のデータ分析、理論的分析、情報に基づく意見、供給業者、ベンダー及び請負業者との関係、監査、原材料の入手可能性又は信頼性に影響を及ぼす可能性のある市場勢力、並びに全体的な製造工程の安定性及び信頼性等を通じて特定することができる。^{47,48,49}

- リスク分析

これは、特定されたハザードと影響に関連するリスクを推定することを含む。⁵⁰発生の可能性、危害の重大性、及び検出可能性を考慮する。すなわち、ハザード(例:製造場所、成分の供給源)に基づき、最終製剤の供給が途絶える可能性が高まるか?この分析には、危うく供給不足が回避されたヒヤリハット事例が1件以上あった場合など、過去の情報を含めることができる。

- リスク評価 -

リスク分析に基づき、各リスクが患者への影響又は供給の途絶をもたらす可能性を体系的に評価する。リスク評価の段階が終了した時点で、ハザードが特定、分析、評価され、どのハザードが他のハザードよりも医薬品供給中断のリスクが高いと考えられるかについての決定がなされるべ

きである。

3. リスク管理

リスクコントロールのステップは、供給中断のリスクを許容可能なレベルまで低減すること、および／または、これらのリスクを受け入れることを意図している。

- リスク軽減-

これは、特定されたリスクを軽減又は回避するために使用される可能性のある戦略を特定することを含む。これには、製造業務に冗長性を持たせること、サプライチェーンに適切な管理体制を確立すること、サプライヤー（例えば、製造委託先、原料サプライヤー）との関係を強化すること、及び／又は代替サプライヤーを特定することが含まれる。⁵¹該当する戦略が実施された後は、定期的なリスクアセスメントを再評価し新たなハザードが存在するかどうかを判断すべきである。リスクコントロール戦略はまた、緩和戦略の実施後に生じる残留リスクを考慮することもできる。

- リスクの受容

これは、残存するリスクが受容可能かどうかを特定することである。⁵²あるいは、リスク低減戦略の追加により、リスクをさらに低減させるべきかを特定する。リスクコントロールのステップの最後に、リスクアセスメントとリスクコントロール戦略を文書化した報告書を作成する。

4. リスクの見直しイベントのレビュー

医薬品庁は、医薬品のライフサイクルを通じて、少なくとも年1回のRMPの内部レビューと改訂を推奨している。RMPの見直しと改訂には、新たな供給障害やヒヤリハットの根本原因を含む教訓を含めるべきである。場合によっては、次回の年次見直しサイクルを待たずに、追加的に特定されたリスクと緩和策を速やかにRMPに統合することが有用な場合もある。このレビューには、規制当局とのコミュニケーションに関する評価や、コミュニケーションを改善すべきかどうかの評価も含めることができる。

5. リスク・コミュニケーション

FDAは、関係者に対し、医薬品サプライチェーン内の組織と、また適切な場合には、そのプロセスを通じて外部の関係者や規制当局と、RMPの積極的なコミュニケーションに取り組むことを奨励している。

特定の関係者は、FD&C法第506C条に基づき、医薬品および原薬の永続的な製造中止および特定の製造中断に関する通知を同庁に提出することが義務付けられている。^{53,54}届出を受けた場合、FDAは関係者と協力して状況进行评估し、可能な限り、結果として生じる可能性のある供給不足を防止または緩和する。第506C条に基づく届出義務の対象となる利害関係者は、届出の一部として特定の情報をFDAに提出しなければな

らない。⁵⁵FDAは、提出が義務付けられている情報とともに、製造業者に対し、FDAが事態に対処する上で助けとなるような追加情報を提供することを推奨している。FDAは、製造業者が状況を評価しFDAに通知する準備をする際に考慮すべき質問のリストを公表している。⁵⁶この情報はおそらくRMPに含まれるであろう。関係者はRMPを活用し、品不足を予防または緩和するためにFDAと情報を伝達し、迅速に共有することができる。さらに、確立されたRMPは、通常、社内外の多数の要請でリソースが逼迫しているこの時期に、関係者をサポートする役割を果たすことができる。

FD&C法第506C条(j)の要件に従って関係者が作成、維持、実施するRMPは、FDAの査察またはFD&C法第704条(a)(4)に基づく要請（21U.S.C. 374）に従い、査察および複写の対象となる。⁵⁷RMPまたはRMPの要素は、生物製剤承認申請、新薬承認申請、簡略新薬承認申請、または医薬品マスターファイルの一部として提出する必要はない。

6. リスク管理ツール

RMPを策定・維持する際に有用なリスクマネジメントツールは、既製品やカスタマイズ可能なものなど様々なものがある。弊庁は、本ガイダンスの勧告は、使用する形式やツールに関係なく適用できると考えている。

付録

特定のRMPに関するリスクの考慮事項

医薬品不足の可能性を軽減するための具体的なリスクマネジメント計画（RMP）を策定する際には、以下のリスク要因を考慮すべきである。

すべてのRMP

各医薬品には製品特有の特性（例えば、剤形、原薬源、製造方法及び試験方法）があり、それらは製品の供給が変動する可能性のある事例を特定するために使用することができる。高水準で、以下のリストは、製造業者が製品供給に影響を及ぼす可能性のある弱点を発見するために、医薬品の製品固有の特性とともに考慮される可能性のあるいくつかのリスク要因を特定したものである：

- 施設内で製造されるどの医薬品（成分を含む）が供給途絶の影響を受けやすいかを判断する。
- 個々の医薬品に特有の製造工程の弱点を特定する¹
- 医薬品容器閉鎖システムまたは装置構成部品（装置構成部品の構成部品を含む）の供給者のいずれかが、単独供給業者であるかどうかを判断する。
- 医薬品の市場予測を理解することを含め、製造施設における在庫管理の弱点を特定し、供給が予測される需要を満たすことができるようにする。
- 医薬品製造が、メンテナンスが困難であったり、部品の交換や入手が容易でないような、古い機器や故障が頻発する機器など、能力の低い機器や信頼性の低い機器に依存していないかどうかを確認する（能力の低い機器には、更新（すなわちパッチ適用）が不可能なソフトウェアやその他の技術に依存する機器も含まれる可能性があり、そのような機器はサイバーセキュリティの脅威に対する感受性が高くなる）。
- 医薬品またはその成分のうち、供給不足に陥りやすいものを製造する製造施設の通常能力とサージ能力を特定する。
- 最終製品および成分を含む医薬品の安定性データを評価し、ラベルに記載された有効期限または再検査日を超えて安全性と有効性が実証されているかどうかを判断し、必要であれば医薬品の安定性プログラムを再評価する。
- 米国薬局方または国家フォーミュラリーの関連品目に関する要求事項の変更および変更を認識し、実施する。

主要な利害関係者のRMP-

以下のリストは、主要な利害関係者がRMPを策定する際に考慮すべきリスク要因を示したものであり、監視の観点から複数の製造施設及び医薬品にまたがるリスクを一貫して特定し、評価し、緩和するための包括的な戦略を確実に提供するものである。このRMPには、しばしば製品特有の懸念事項が含まれることがあり、その結果、施設レベルでさらに外挿を行う必要がある。RMPを策定する際に主要な利害関係者が考慮すべきリスク要因（網羅的なリストではない）には、以下のようなものがある：

- 自然災害の可能性、政情不安、規制の不確実性など、地理的なリスク要因が、医薬品を安定的に製造する能力全般に影響を及ぼす可能性がある。
- 原薬を含む医薬品の重要な成分の単独供給メーカーや、医薬品の単独供給メーカーなど、サプライチェーンの脆弱性。
- 予期せぬ需要の急増に対応する製造能力の不足、バックアップ製造能力の不足、委託製造業者またはその他の代替供給源の不足、製造をサポートする検査サービスの不足、管理監督の不十分を含む製造上の脆弱性。
- 成分、医薬品の容器や栓、医薬品の流通や輸送の複雑さを含む流通の脆弱性。
- 製造や流通に使用される機器やシステムが、サイバーセキュリティの脅威にさらされる可能性があるかどうか。
- 製造の継続に必要なスタッフや施設の稼働率が低下する緊急事態。
- その医薬品が生命維持、生命維持、衰弱性疾患または状態の予防または治療に使用されることを意図したものであるかどうか（救急医療または手術中に使用されるそのような医薬品を含む）、または公衆衛生サービス法の条項に基づき長官が宣言した公衆衛生上の緊急事態において公衆衛生上重要な医薬品であるかどうか、希少な疾患または状態の治療を意図したものであるかどうか、適切な代替手段を欠く医薬品であるかどうか、潜在的な公衆衛生上の緊急事態において医療対策として使用されるものであるかどうか、または特定の標的脅威物質（国家安全保障に不可欠なもの）に対応するために重要なものであるかどうか。
- 現行適正製造規範（CGMP）遵守の持続的な実績の有無を含む、サプライチェーンにおける施設の能力及び過去の実績。これには、グローバルな品質監督を行う本社部門、及び医薬品の入手可能性に影響を及ぼす可能性のあるサプライチェーン内の全施設における検査所見、並びに品質問題、CGMP違反、リコール、及び品質管理監督の怠慢の有無又は再発に関する詳細が含まれるべきである。
- 連邦食品医薬品化粧品法（FD&C法）第506C条または第506I条に基づく届出、²市販後安全性報告、³フィールドアラート報告書を含む。⁴

- 品質関連情報のタイムリーな伝達または受領を妨げる可能性のある、サプライチェーン内の二次的関係者及びその他の関係者とのコミュニケーションの脆弱性（例えば、他の契約施設における情報の開示を禁止する契約製造業者との協定）。

二次的利害関係者及びその他の利害関係者のためのRMP

一次的利害関係者ではない利害関係者（すなわち、二次的利害関係者又はその他の利害関係者）がRMPを策定する場合、通常、一次的利害関係者のRMPで特定された広範なリスクを特定の製造施設の文脈の中で解釈し、一次的利害関係者では特定されそうもない製造施設特有のリスクに対処すべきである。さらに、リスクの多くは、その施設で製造される医薬品に特有の意味を持つかもしれない（例えば、環境管理は、固形の経口剤よりも無菌の非経口剤に影響するかもしれない）。主要な利害関係者でない利害関係者のためのRMPは、特定されたリスクが製造施設に及ぼす影響だけでなく、当該施設で製造される医薬品に及ぼす影響も考慮すべきである。以下の非網羅的なリストは、このような利害関係者がRMPを策定する際に考慮すべきリスク要因を示したものである。これらのリスク因子のいくつかは、主要な利害関係者の責任に応じて、主要な利害関係者にも有用である。

- 供給途絶の影響を受けやすい医薬品ごとに、サプライチェーンにおける脆弱性を特定する。原料、中間体、成分、医薬品の容器や栓の供給制限を検討する。
- 医薬品供給の中断につながりかねないリスクに積極的に対処するため、受託製造施設や部品供給業者との適切なコミュニケーションが確立されていることを確認する。⁵
- インフラやユーティリティ、水道設備、暖房、換気、空調、環境制御、検査室などのサポートサービスの近さなどの弱点を特定する。
- 製造施設に、本来の用途に適さない設備、頻繁に故障するレガシー設備、交換や入手が容易でない部品を使用した設備など、能力のない設備や信頼性の低い設備があるかどうかを確認する。
- 脆弱な機器の監視における課題と弱点を特定する。
- ダウンタイムが限られており、摩耗や損傷が加速しやすい機器を特定する。
- 不足しやすい医薬品を製造する施設の通常能力とサージ能力を特定する。
- 製造や流通に使用される機器やシステムがサイバーセキュリティの脅威にさらされる可能性があるかどうかを確認する。
- 業務を外部委託したり、資材供給業者を選定したりする前に、請負業者候補の適性や能力を評価する。

- 製造業者の納期を守り、処理の中断を避けるために、作業や資材を時間通り、かつ高品質で納入できる請負業者候補の信頼性を評価する。
- 医薬品の入手可能性に影響を及ぼす可能性のある、品質問題、CGMP違反、重大な欠陥やリコールの可能性、サプライチェーン内の施設における検査所見、品質管理監督の適切性などのCGMP実績の有無を評価する。

¹本ガイダンスは、米国食品医薬品局（FDA）の生物製剤評価研究センター（CBER）と協力して、医薬品評価研究センター（CDER）の医薬品品質管理室（OPQ）が作成した。本ガイダンスの作成にあたり、OPQはCenter for Devices and Radiological HealthおよびOffice of Combination Productsとも協議した。

²本ガイダンスの目的上、*利害関係者*とは、連邦食品・医薬品・化粧品法（FD&C法）第506C条(a)（合衆国法典第21編第356c条(a)）に記載される医薬品、または当該医薬品に含まれる医薬品有効成分（API）の各製造業者を含む（一般にFD&C法第506C条(j)参照）。（一般的にはFD&C法第506C条(j)を参照のこと）。*利害関係者*という用語はまた、品質を確保するために医薬品の製造を監督・管理する個人または団体、あるいは医薬品または生物学的製剤を製造する施設（21 CFR 207.1および21 CFR 600.3に定義されている）を所有または運営する個人または団体を広く含む。関係者の例としては、21 CFR 200.10(b)で言及されている契約施設、承認された新薬申請、簡略新薬申請、または承認された生物製剤許可申請を有する申請者、承認された申請なしに販売される医薬品の製造業者、医薬品の製造に使用されることを意図したAPIを含む成分の製造業者、CDERまたはCBERによって規制される医薬品主導型、医薬品-デバイスまたは生物学的主導型、生物学的-デバイス組合せ製品（21 CFR 3.2(e)で定義される）の製造業者が含まれる。本ガイダンスは、適切な場合（例えば、本ガイダンスの特定のセクションが特定の利害関係者のみに関連する場合）、特定の利害関係者を個別に参照する。それ以外の場合、*医薬品の製造*に言及する勧告は、一般的に、ヒト医薬品及び生物学的製剤に関して上述の役割を有する全ての利害関係者に関連する。

³*医薬品の不足*又は欠乏とは、米国内における医薬品の需要又は予測される需要が、医薬品の供給を上回る期間をいう（FD&C法第506C条(h)(2)参照）。本ガイダンスにおいて、*医薬品*または*医薬品製品*とは、ヒトの医薬品および生物学的製剤を指す（FD&C法201条(g)(1)参照）。

⁴産業界向け ICH ガイダンス Q9 品質リスクマネジメント（2006年6月）のセクション VI。「産業界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」を参照のこと。FDAは定期的にガイダンスを更新している。ガイダンスの最新版については、<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>にあるFDAガイダンスのウェブページを確認すること。品質リスクマネジメントの適切な使用は、産業界の規制要件遵守の義務を免除するものではないことに留意されたい。

⁵*品質*という用語は、ICH Q9で「製品、システム、またはプロセスの一連の固有の特性が要求事項を満たす度合い」と定義されている。

⁶国際製薬技術協会（ISPE）の「ISPE医薬品不足調査報告書」（2013年6月）（<https://ispe.org/initiatives/drug-shortages/publications-tools>）によると、品質システム、すなわち現行の適正製造基準や社内手順・仕様への全体的な準拠を保証するシステムに関連する問題が、医薬品不足の最も一般的な原因であった。

⁷FDA報告書「医薬品不足：Root Causes and Potential Solutions」（2019年）、33頁、付録F、<https://www.fda.gov/media/131130/download>。

⁸Chapman, S, G Dedet, and R Lopert, 2022, OECD 諸国における医薬品不足、

OECD Health Working Papers, No. 137, OECD Publishing, Paris,
<https://doi.org/10.1787/b5d9e15d-en>.

⁹ISPEとピュー・チャリタブル・トラストの報告書「医薬品不足」を参照のこと：を参照されたい。

U.S. Market Forces and Sterile Injectable Pharmaceutical Drugs : Interviews With 10 Pharmaceutical Companies」(2017年1月) https://www.pewtrusts.org/-/media/assets/2017/01/drug_shortages.pdf。欧州製薬団体連合会、メディシンズ・フォー・ヨーロッパ(旧欧州ジェネリック協会)、欧州セルフメディケーション産業協会、血漿蛋白質治療薬協会、ISPE、非経口医薬品協会の代表者による協会間チームによる最終報告書「品質および製造上の問題に基づく医薬品不足の防止」(2014年12月)も参照のこと。 <https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/scientific-and-regulatory-affairs/drug-shortage/interrupted-supply-inter-association-summary-final-report-2014.pdf?sfvrsn=4>。

¹⁰同上。

¹¹一般に、FDASIA(公法112-

144)およびコロナウイルス援助、救済および経済保障法(公法116-136)によって改正されたFD&C法第506C条(a)は、特定の申請者および製造者に対し、以下の事項を当局に通知することを義務付けている：(1)特定の医薬品の製造が恒久的に中止される場合、(2)特定の医薬品の製造が中断され、米国における当該医薬品の供給に重大な支障が生じる可能性がある場合、(3)特定の医薬品の原薬の製造が恒久的に中止される場合、(4)特定の医薬品の原薬の製造が中断され、当該医薬品の原薬の供給に重大な支障が生じる可能性がある場合。セクション506C(a)に基づく届出は、そのような中止または中断の理由の開示を含まなければならない。FD&C法第506E条(21 U.S.C. 356e)は、FDAが米国内で不足していると判断した医薬品の最新リストを維持することを義務付けている。FDASIA第711条は、FD&C法第501条(21 U.S.C.

351)を改正し、第501条(a)(2)(B)において、*現在の適正製造規範 (current good manufacturing practice)* という用語には、原材料、医薬品の製造に使用される材料、完成品のリスク管理と安全性の確立を含む、品質を確保するための医薬品の製造に対する監視と管理の実施が含まれることを明確にした。

¹²医薬品不足インフォグラフィックのウェブページ (<https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/drug-shortages-インフォグラフィック>)を参照のこと。これらの統計は、CDERが追跡している医薬品不足に言及している。

¹³2018年11月28日、デューク大学マーゴリス・センター・フォー・ヘルス・ポリシーでの会議「医薬品不足の根本原因を特定し、永続的な解決策を見出す」のスライド35と36を参照(2020年7月21日アクセス、https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-02/presentation_slides_0.pdf)。

¹⁴脚注7を参照のこと。

¹⁵Millar, A, 2021, 5 Pharma Cybersecurity Breaches to Know and Learn From, Pharmaceutical Technology, accessed October 15, 2021, <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/pharma-cyber-attacks/>.

¹⁶公法116-136を参照のこと。

¹⁷ICH Q9を参照のこと。

¹⁸RMP策定時に考慮すべき第一および第二利害関係者のリスク要因については、付録

を参照のこと。

¹⁹同上。

²⁰これには、試験、再ラベル貼り、再包装作業のみを行う事業所は含まれない。

²¹このカテゴリーには、医薬品主導型、医薬品-デバイスまたは生物学的製剤主導型、生物学的製剤-デバイスの組み合わせ製品（すなわち、21 CFR 3.2(e)に定義される、単一事業体、共同包装、およびクロスラベルの組み合わせ製品）を製造する事業所を運営する者は含まれるが、そのような組み合わせ製品のデバイス構成部分のみを製造する事業所を運営する者（例えば、クロスラベルの組み合わせ製品のデバイス構成部分のみを製造する事業所）は含まれない。

²²第506C条(j)に規定されるリスクの特定と評価は、RMPのリスク評価ステップの要素である（この概念は、図1「ICHQ9フレームワークを用いた推奨されるリスクマネジメント計画のステップ」にさらに示されている）。冗長性（例えば、複数の供給者）はリスクアセスメントのステップで特定されたリスクの低減に役立つ可能性のあるリスクコントロール戦略の一例であるが、リスクコントロールの唯一の可能なアプローチではない。本ガイダンスにおいて、*リスク管理計画は冗長性リスク管理計画と同じである。*

²³FDAは規則化を通じて、組換え治療用タンパク質、モノクローナル抗体製剤、ワクチン、アレルゲン製剤、血漿由来製剤およびその組換えアナログ製剤、血液または血液成分、細胞・遺伝子治療製剤を含むすべての生物学的製剤にFD&C法第506C条を適用した（80 FR 38918, July 8, 2015; 21 CFR 600.82; およびFD&C法第506C条(h)(1)、(i)(3)を参照）。したがって、第506C条(j)はすべての生物学的製剤に適用される。第506C条(a)は、米国の血液供給のかなりの割合を製造する輸血用の血液または血液成分の申請者のみに適用される（21 CFR 600.82; 80 FR 38926参照）。

²⁴FD&C法第506C条(j)を参照のこと。

²⁵放射性医薬品および長官が指定するその他の製品を除く（FD&C法第506C条(a)(2)参照）。

²⁶21 CFR 314.81(b)(3)(iii)(f)および21 CFR 600.82(f)を参照のこと。

²⁷同上。

²⁸同上。

²⁹FD&C法第506C条(a)(1)を参照のこと。

³⁰同上。

³¹上記の処方せん医薬品に含まれる調製又は投与に使用される関連医療機器の製造業者には、薬物主導型、薬物-デバイス主導型、又は生物学的製剤主導型、生物学的製剤デバイスの組み合わせ製品（すなわち、21CFR3.2(e)に定義される単一事業体、共同包装、及び交差ラベルの組み合わせ製品）を製造する事業所を営む者は含まれるが、そのような組み合わせ製品のデバイス構成部分のみを製造する事業所を営む者は含まれない、21 CFR3.2(e)に定義されるように、単一事業体、共同包装、及びクロスラベルの組み合わせ製品）を製造する事業所を運営する者は含まれるが、そのような組み合わせ製品のデバイス構成部分のみを製造する事業所（例えば、クロスラベルの組み合わせ製品のデバイス構成部分のみを製造する事業所）を運営する者は含まれない。

³²このようなメーカーが策定するRMPは、機器構成部品の調達に関連するリスクに対処すべきである。

³³これらの考慮事項は、FD&C法第506C条(a)の要件の対象となるCDERまたはCBERにより規制される医薬品主導型、医薬品-デバイスおよび生物学的製剤主導型、生物学的製剤-デバイスの組み合わせ製品であって、デバイス構成部分の入手可能性が組み合わせ製品の供給中断または不足の理由またはリスク要因となり得るものにも適用される。

³⁴本ガイダンスのセクションIII.B.を参照のこと。

³⁵FD&C法第526条(a)(2)を参照のこと。

³⁶医療対策という用語は、42 U.S.C. 247d-6a(a)(2)(A)の「適格対策」、42 U.S.C. 247d-6d(i)(7)の「適格パンデミックまたは疫病製品」、42 U.S.C. 247d-6b(c)(1)(B)の「安全対策」、または29 CFR part 1910に記載される個人防護具の定義を満たす品目を意味する。

³⁷セクション7を参照のこと。米国および世界の健康と安全保障に対する脅威から守るための医療対抗策の開発を促進する：<https://www.fda.gov/science-research/advancing-regulatory-science/section-7-facilitate-development-medical-countermeasures-protect-against-treats-us-and-global>の「規制科学のための戦略的計画」を参照のこと。

³⁸本ガイダンスの目的上、単独供給製品とは、特定の強度、剤形、または投与経路の医薬品を、米国内で販売するために唯一の事業体によって製造されたものをいう。MAPP 5240.3 Rev.5 *Original ANDAs, Amendments, and Supplements Review*

Prioritizationには、製造業者が製品が単独供給製品であるかどうかを評価するための基準が記載されている。MAPPは、Manual of Policies and Proceduresのウェブページ(<https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research/cder-manual-policies-procedures-mapp>)に掲載されている。

³⁹21 CFR 211.84を参照のこと。

⁴⁰さらに、申請製品については、承認された申請書に原薬施設の名称が記載されている。

⁴¹さらに、申請製品については、承認された申請書にFDFの施設名が記載される。

⁴²公式措置指示(OAI)という用語は、一般に、施設が容認できないコンプライアンス状態にあることが観察され、規制措置が正当化される可能性がある場合に、検査後に行われる分類を指す。

⁴³申請製品については、承認された申請書に他の製造施設の名前が記載されていることも期待される。

⁴⁴一般的には、原薬、医薬品、生物学的及びバイオテクノロジー製品（医薬品、生物学的及びバイオテクノロジー製品における原材料、溶媒、賦形剤、包装材及び表示材の使用を含む）のライフサイクル全般にわたる工程のリスクマネジメント原則に関するガイダンスの範囲を記述したICH Q9の勧告を参照されたい。

⁴⁵同様に、コンビネーション製品についても、本ガイダンスはISO 14971「医療機器へのリスクマネジメントの適用」（2019年）に基づくリスクマネジメントプログラムを補強する役割を果たすであろう。コンビネーション製品に関しては、ICH Q9またはISO 14971/ISO TR 24971の適用に関するガイダンス（2020年）のいずれかが、リスクマネジメントのための適切な枠組みを策定するための基礎となり得、そのような枠組みを策定する際に両者を参照することは有用である。デバイスの構成部分を含む配合剤については、現在のベストプラクティス及びグローバルな

規制の動向と規範に合致した十分に強固なリスクマネジメントプロセスを確保するために、ICH Q9 の関連する検討事項を組み込んだ ISO 14971/24971 に基づく枠組みの使用が推奨される。例えば、AAMI TIR 105 2020「配合製品のリスク管理」を参照のこと。

- ⁴⁶FDA報告書「医薬品不足：Root Causes and Potential Solutions」（2019年）<https://www.fda.gov/media/131130/download> で入手可能）を参照のこと。品質マネジメントの成熟度のより高度なレベルは、プロセスやシステムの改善に報いる文化を確立するだけでなく、問題の発生を防止するために脆弱性を強固に検出し、それに対処することを目的としている。
- ⁴⁷コンビネーション製品の市場混乱に関して、これには、関連する購買管理の開発及び管理を含め、コンビネーション製品の製造に混乱を生じさせる可能性のある、機器構成部品（機器構成部品の構成部品を含む）の調達に関連するリスクを理解するために必要な専門知識及び責任を有する要員の適切な関与が含まれるであろう（21 CFR part 4, 21 CFR 820.50 参照）。
- ⁴⁸2013年以来、FDAは製造業者に対し、製造工程全体の安定性と信頼性を支援するため、品質指標と品質文化プログラムの実施と改善を奨励してきた。品質問題は医薬品不足の最も一般的な根本的原因であることが判明していることから、品質指標プログラムは品質監視の堅牢性に取り組むことで医薬品不足を緩和する長期戦略の一環でもある。
- ⁴⁹付録も参照のこと：特定のRMPに関するリスクへの配慮」も参照のこと。
- ⁵⁰脚注9のISPE/Pew報告書11頁を参照されたい。この報告書では、医薬品不足を引き起こすリスクを軽減するために、市場にとどまったり、新しい施設や設備に投資したりする利害関係者の決定が、潜在的な患者に及ぼす影響を明らかにしている。
- ⁵¹21 CFRに基づき、承認された申請書に定められた条件を変更するための要件を参照のこと。
- 314.70および21 CFR 601.12である。
- ⁵²ICH Q9を参照のこと。
- ⁵³詳細については、FD&C法第506C条(a)およびFDAの施行規則21CFR 310.306、21CFR 314.81(b)(3)(iii)、21CFR 600.82を参照されたい。同規則では、特に、どのような人物、医薬品および生物学的製剤が届出義務の対象となるか、届出でどのような情報を提出しなければならないか、いつ届出を提出しなければならないかについて述べている。
- ⁵⁴FD&C法第506J条に基づき、特定の医療機器製造業者は、米国における当該機器の供給に重大な中断をもたらす可能性のある恒久的な製造中止または中断について、同庁に通知することが義務付けられている。このような届出は本ガイダンスの範囲外である。機器の届出に関する詳細は、FD&C法第506J条を参照のこと。
- ⁵⁵脚注53を参照のこと。
- ⁵⁶FD&C法第506C条に基づく製造の恒久的中止または中断をFDAに通知する業界向けガイダンス（2020年3月）；80 FR 38915 at 38922（2015年7月8日）も参照のこと。
- ⁵⁷FD&C法第506C条(j)を参照のこと。

¹ガイダンスの脚注48で言及されているように、品質指標プログラムは、改善プロジェクトや改善の対象となり得る特定の製品を特定するために、どの製造工程が他より弱いかを特定するのを支援するために、様々な主要業績指標を測定することを意図している。

²FD&C法第506C条(a)を参照のこと。

³一般的には、21 CFR

310.305（承認された新薬承認申請（NDA）または簡略化された新薬承認申請（ANDA）のない市販された医療用医薬品）、21 CFR

314.80（承認されたNDAのある医薬品）、21 CFR

314.98（承認されたANDAのある医薬品）、21 CFR

600.80（承認された生物製剤ライセンス申請のある生物学的製剤）、FD&C法760条（承認されたNDAまたはANDAのない市販された非処方用医薬品）に含まれる要件を参照のこと。98（承認されたANDAを有する医薬品）、21 CFR 600.80（承認された生物製剤許可申請を有する生物学的製剤）、FD&C法第760条（承認されたNDAまたはANDAを有しない市販された非処方医薬品）、および21 CFRパート4、サブパートB（配合剤および構成部分品）。

⁴21 CFR 314.81（承認されたNDAおよびANDAを有する医薬品）および21 CFR part 4, subpart B（配合剤および構成部品）を参照のこと。

⁵医薬品の製造委託に関する業界向けガイダンスを参照のこと：品質契約（2016年11月）を参照のこと。ガイダンスは定期的に更新している。ガイダンスの最新版については、FDAガイダンスのウェブページ<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>。