

Risk Management Plans to Mitigate the Potential for Drug Shortages

Guidance for Industry

医薬品不足の可能性を軽減するためのリスク管理計画

産業界向けガイダンス

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

ドラフトガイダンス

このガイダンス文書は、コメントのみを目的として配布されています。

本ガイドラインの草案に関するコメントや提案は、連邦官報に草案が掲載されてから 60 日以内に提出する必要があります。

<https://www.regulations.gov> に提出してください。

Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852 宛に書面にて提出のこと。すべての意見には、連邦官報に掲載される入手可能性通知に記載された訴訟事件番号を付記する必要があります。

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Karen Takahashi at 301-796-3191 or (CBER) the Office of Communication, Outreach, and Development at 800-835-4709 or 240-402-8010.

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

May 2022

Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)

Risk Management Plans to Mitigate the Potential for Drug Shortages

Guidance for Industry

Additional copies are available from:

Office of Communications, Division of Drug Information

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor

Silver Spring, MD 20993-0002

Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353; Email: druginfo@fda.hhs.gov

<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>
and/or

Office of Communication, Outreach, and Development

Center for Biologics Evaluation and Research

Food and Drug Administration

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128

Silver Spring, MD 20993-0002

Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010; Email: ocod@fda.hhs.gov

[https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-
information-biologics/biologicsguidances](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologicsguidances)

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

May 2022

Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)

TABLE OF CONTENTS

I. INTRODUCTION.....	1
II. BACKGROUND	2
III. RISK MANAGEMENT PLANS: STAKEHOLDERS AND PRODUCTS	4
A. Stakeholders in the Manufacturing Supply Chain	4
B. Products for Which RMPs Are Required.....	5
C. Products for Which RMPs Are Recommended	7
IV. RMP FRAMEWORK AND DEVELOPMENT STRATEGY.....	9
A. Stakeholder RMP Development Strategy.....	9
B. Quality Risk Management Process Framework	10
1. Initiating an RMP	11

2. Risk Assessment	11
3. Risk Control	12
4. Risk Review: Review Events.....	13
5. Risk Communication	13
6. Risk Management Tools.....	14
APPENDIX: RISK CONSIDERATIONS FOR SPECIFIC RMPS.....	15

目次

I. はじめに	
II. 背景	
III. リスク管理計画：ステークホルダーと製品	
A. 製造サプライチェーンにおけるステークホルダー	
B. RMP が必要とされる製品	
C. RMP が推奨される製品	
IV. RMP のフレームワークと開発戦略	
A. ステークホルダーによる RMP 構築戦略	
B. 品質リスクマネジメントプロセスの枠組み	
1. RMP の開始	
2. リスクアセスメント	
3. リスクコントロール	
4. リスクレビュー レビューイベント	
5. リスクコミュニケーション	
6. リスクマネジメントツール	
付録 特定の RMP に関するリスクの考慮	

Risk Management Plans to Mitigate the Potential for Drug Shortages Guidance for Industry

This draft guidance, when finalized, will represent the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page.

このガイダンス草案は、最終決定された時点で、このテーマに関する FDA の現在の考えを表すこととなります。

このトピックに関する FDA (Food and Drug Administration または Agency) の現在の考え方を示すものです。このガイダンス案は、いかなる人に対しても権利を設定するものではなく、FDA や一般市民を拘束するものではありません。適用される法令や規制の要件を満たしていれば、代替アプローチを使用することができます。代替アプローチについて議論するには、タイトルページに記載されている本ガイダンスの担当 FDA スタッフに連絡してください。

I. INTRODUCTION

This guidance is intended to help stakeholders^{2 19} develop, maintain, and implement risk management plans (RMPs) to proactively assist in the prevention of human drug product and biological product shortages.^{3 21} RMPs can provide stakeholders with a framework to proactively identify, prioritize, and implement strategies to mitigate hazards that can cause a supply disruption. Such a supply disruption may lead to a drug shortage. Effective quality risk management can facilitate better, more informed decisions; can provide FDA with greater assurance that stakeholders understand and can manage the associated risks; and can potentially affect the extent and level of direct regulatory oversight.^{4 26} Based on recent publications and reports, the majority of drug shortages are associated with quality issues.^{5,6,7,8 27} This guidance

describes a framework for stakeholders to consider when developing RMPs that aligns with principles stated in the International Council for Harmonisation (ICH) guidance for industry Q9 Quality Risk Management (June 2006). In addition, FDA also recommends risk factors to

consider when developing the content of the RMPs.

The contents of this document do not have the force and effect of law and are not meant to bind

the public in any way, unless specifically incorporated into a contract. This document is intended only to provide clarity to the public regarding existing requirements under the law. FDA guidance documents, including this guidance, should be viewed only as recommendations,

unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidance means that something is suggested or recommended, but not required.

I. はじめに

本ガイダンスは、ヒト用医薬品及び生物由来製品の供給不足の予防を積極的に支援するため、関係者^{2 19} がリスクマネジメント計画 (RMP) を策定、維持及び実施することを支援することを意図している。

RMP は、供給途絶を引き起こす可能性のあるハザードを軽減するための戦略を積極的に特定し、優先順位を付け、実施するための枠組みを関係者に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、管理できることをより確実にすることができ、また、直接規制当局が監視する範囲及びレベルに影響を与える可能性がある最近の発表及び報告によると、医薬品不足の大部分は品質問題に関連している。

本ガイダンスでは、関係者が医薬品不足の原因として考慮すべきフレームワークを説明する。

本ガイダンスでは、RMP を開発する際に関係者が考慮すべきフレームワークについて説明しています。

本ガイダンスは、国際統合化会議（ICH）の産業界向けガイダンスである Q9 品質リスクマネジメント（2006年6月）に記載されている原則に沿ったものである。また、FDA は、以下のリスク要因も推奨しています。

また、FDA は、RMP の内容を作成する際に考慮すべきリスク要因も推奨しています。

この文書の内容は、法律と同等の効力を持たず、一般大衆を拘束するものではありません。

本書は、法律に基づく既存の要求事項を一般に明確にすることのみを目的としています。

このガイダンスを含む FDA ガイダンス文書は、推奨事項としてのみ見なされるべきです。

具体的な規制や法的要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ捉えるべきである。should の使用は、何かが提案されていることを意味します。

II. BACKGROUND 背景

FDA recognizes that drug shortages pose a significant public health threat because they can delay, and in some cases even deny, critically needed care for patients. Recent publications have explained that proactively assessing risks to drug manufacturing processes and supply chains, coupled with an understanding of market vulnerabilities, have enabled stakeholders to support robust manufacturing operations that help to maintain the availability of a high-quality drug through the drug's life cycle.^{9 48} The publications further explain that proactive risk assessment has also enabled some stakeholders to predict and prevent supply disruptions that could potentially lead to a drug shortage.

FDA は、医薬品不足が、患者にとって極めて必要な治療を遅らせ、場合によっては拒否することになるため、公衆衛生上の重大な脅威をもたらすことを認識しています。

最近の出版物では、医薬品製造工程やサプライチェーンに対するリスクを積極的に評価し、市場の脆弱性を理解することで、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ための強固な製造オペレーションを支援できるようになったと説明しています。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混乱を予測・防止することも説明されています。

In July 2012, with the enactment of the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA), Congress empowered FDA with tools to work in collaboration with industry to help prevent or mitigate drug supply disruptions and drug shortages, and clarified current good manufacturing practice requirements relevant to the oversight and controls over the manufacture of drugs to ensure quality.

In 2011 and 2012, FDA assisted in mitigating 368 new drug shortages and preventing 473 drug shortages. In contrast, in the 6-year span after FDASIA was enacted, FDA assisted in mitigating 222 new drug shortages and preventing 806 drug shortages.

Although the number of new drug shortages has declined significantly since the peak in 2011, reaching a low in 2015 and 2016, this downward trend did not continue in subsequent years. Drug shortages continue to occur and at roughly the same levels since 2018.

Further, drug shortages have grown more persistent (i.e., increased length of active drug shortages).

Many of the reasons for drug shortages are, for example, issues related to drug quality, disruptions to supply chain manufacturing operations (e.g., caused by natural disaster or discontinuation of components by suppliers), limitations in forecasting future demand, and market withdrawals of drug products.

Additionally, in recent years, FDA has observed a rise in number of cyberattacks on drug manufacturers and is increasingly concerned about the effect of such attacks on the drug supply chain.

In March 2020, with the enactment of the Coronavirus Aid, Relief, and Economic Security Act

(CARES Act), Congress added section 506C(j) to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), which requires certain manufacturers to develop, maintain, and implement, as appropriate, a “redundancy risk management plan that identifies and evaluates risks to the supply of the drug, as applicable, for each establishment in which such drug or active pharmaceutical ingredient of such drug is manufactured.” Section 506C(j) became effective on September 23, 2020 (see section III. in this guidance).

2012年7月、米国連邦議会は、医薬品供給中断や医薬品不足を防止・軽減するために産業界と協力する手段をFDAに与え、医薬品製造の監督・管理に関する現行の優良製造規範の要件を明確にして、品質確保に努めました。

2011年と2012年に、FDAは368件の新薬不足を緩和し、473件の医薬品不足を防止することに貢献しました。一方、FDASIA施行後の6年間では、FDAは222件の新薬不足を緩和し、806件の新薬不足を防止することに貢献しました。

新薬不足の件数は2011年をピークに大幅に減少し、2015年と2016年に最低値を記録しましたが、この減少傾向はそれ以降の年では続きませんでした。2018年以降も薬剤不足は発生し続け、ほぼ同じ水準で推移しています。

さらに、薬剤不足はより持続的になっている（すなわち、有効な薬剤不足の長さの増加不足）。

医薬品不足の理由の多くは、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中断（自然災害やサプライヤーによる部品の製造中止などによる）、将来の需要予測の限界、および医薬品の市場からの撤退

また、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測しており、こうした攻撃が医薬品のサプライチェーンに及ぼす影響について懸念を強めています。

2020年3月、コロナウイルス支援・救済・経済安全保障法（CARES法）の制定に伴い、米国議会は、コロナウイルスへの対応について、「コロナウイルス支援・救済・経済安全保障法」を制定しました。

（CARES Act）の制定により、議会は連邦食品・医薬品・化粧品法（FD&C Act）に506C(j)項を追加しました。

（この法律は、特定の製造業者に対して、「医薬品または医薬品の有効成分が製造される施設ごとに、医薬品の供給に対するリスクを特定・評価する冗長リスク管理計画」を策定し、適宜、維持・実施することを義務付けています。506C(j)条は2020年9月23日に発効した（本ガイダンスのIII.項参照）。

FDA believes that its efforts in navigating drug shortage issues through the statutory and regulatory framework and its partnership with stakeholders have contributed to the reduction in the number of new drug shortages as well as a reduction in the time to resolve existing drug shortages. However, the Agency acknowledges that shortages and shortage mitigation efforts pose a significant financial and resource burden on stakeholders and FDA. FDA views RMPs as an important mechanism that stakeholders can use to proactively identify, assess, and mitigate the risks that might lead to a disruption in the supply of drug products, and thus preemptively reduce the financial and resource burden associated with resolving a shortage and problems that may lead to a shortage.

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取り組みや関係者との連携が新たな医薬品不足の発生件数の減少、および既存の医薬品不足の解消に要する時間の短縮に貢献したと考えています。しかし、医薬品庁は、医薬品不足とその緩和のための取り組み

みが、以下のような大きな財政的・資源的負担をもたらすことを認識しています。

関係者と FDA に多大な財政的・資源的負担を強いるものであることを認識しています。FDA は、RMP を、関係者が医薬品の供給途絶につながる可能性のあるリスクを事前に特定、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、不足および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して軽減できると考えています。

RMPs involve the systematic application of quality management policies, procedures, and practices to the tasks of assessing, controlling, communicating, and reviewing risk. These approaches and techniques are commonly used by multiple industries to manage a broad range of risks that have the potential to adversely affect their businesses. For the pharmaceutical industry, drug manufacturers use quality risk management, a systematic process for the assessment, control, communication, and review of risks to drug product quality, across the drug's life cycle.

Quality risk management is based on two principles:

RMP は、品質マネジメントの方針、手順、および実践を、リスクの評価、管理、伝達、およびレビューの作業に体系的に適用するものです。

リスク評価、管理、コミュニケーション、レビューの各業務に、品質マネジメントの方針、手順、手法を体系的に適用することです。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さまざまなリスクを管理するために、複数の業界で一般的に使用されています。製薬業界では、医薬品のライフサイクルを通じ、医薬品の品質に関わるリスクを評価、管理、伝達、レビューする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を使用しています。

品質リスクマネジメントは、次の2つの原則に基づいています。

(1) The assessment of the risk to quality should be based on scientific knowledge and ultimately link to the protection of the patient

(2) The level of effort, formality, and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk

(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結びつく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

見合ったものでなければならない。

The pharmaceutical industry has taken incremental steps to implement quality risk management principles since the publication of ICH Q9 in 2006. As a result, the Agency believes that many stakeholders have already established processes and procedures to proactively identify, assess, and mitigate the effect of a broad spectrum of risks to their business processes using these risk management principles. The Agency encourages the use of these approaches to proactively manage the risk of supply disruptions that may lead to drug shortages.

製薬業界は、2006年にICH Q9が公表されて以来、品質リスクマネジメントの原則を実施するための段階的なステップを踏んできた。その結果、多くの関係者が、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の影響を事前に特定、評価、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用いることを推奨しています。

III. RISK MANAGEMENT PLANS: STAKEHOLDERS AND PRODUCTS

This section defines stakeholders in the manufacturing supply chain for drugs and describes those products for which an RMP is required under section 506C(j) of the FD&C Act, as well as those products for which an RMP is recommended.

A. Stakeholders in the Manufacturing Supply Chain

The content of an RMP, including the steps needed to reduce risks of a disruption in drug supply, may vary among the different stakeholders in the supply chain for a given drug product. For the purposes of this guidance, stakeholders in the drug supply chain are categorized as follows.

III. リスク管理計画：利害関係者と製品

本節では、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 が要求される製品及び RMP が推奨される製品について説明します。

A. 製造サプライチェーンにおける利害関係者

医薬品供給中断のリスクを低減するために必要な措置を含む RMP の内容は、ある医薬品のサプライチェーンの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、医薬品のサプライチェーンにおける利害関係者を以下のように分類している。

- Primary Stakeholder.

The primary stakeholder is generally the entity that determines which materials and services are necessary to produce a drug product. This knowledge results in greater understanding of the entire supply chain for a drug product, and therefore, makes the primary stakeholder best positioned to manage many of the risks of supply chain disruption. Primary stakeholders include:

- 主要な利害関係者。

主要な利害関係者とは、一般に、医薬品の製造に必要な材料や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なる。従って、主要な利害関係者は、サプライチェーンの混乱による多くのリスクを管理する上で、最も適任である。サプライチェーンの混乱に伴う多くのリスクを管理することができる。主なステークホルダーは以下の通り。

- For drug products with approved applications, the holder of the new drug application, abbreviated new drug application, or biologics license application

- For drug products without an application, the entity with understanding of and capability to make changes to the supply chain (e.g., add a redundant active pharmaceutical ingredient (API) source or mitigate a disruption in the supply of drug product containers) for the finished drug product

- 承認申請済みの医薬品については、新薬承認申請者。新薬承認申請、簡略化新薬承認申請、生物学的製剤承認申請の保有者

- 申請書のない医薬品については、変更する能力を持つ事業者、サプライチェーンに変更を加える（例：冗長な医薬品原料（API）供給元の追加、医薬品容器の供給中断の緩和）能力を持つ企業。を理解し、変更する能力を有する事業者

- Secondary Stakeholders.

Secondary stakeholders are entities that are expected to

have more detailed insight into specific segments of the supply chain for a drug product but may not have an understanding of its entirety. Secondary stakeholders include:

- 二次的な利害関係者

二次的な利害関係者とは、以下のような主体である。

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、より詳細な洞察が必要であるが、その全体像を理解していない場合がある。二次的な利害関係者には以下のようなものがある。

– Finished product manufacturers that are not primary stakeholders, including any such manufacturers that operate establishments involved in physically manipulating the drug product (e.g., blending, tableting) and any such manufacturers of a drug-led, drug-device combination product or biologic-led, biologic-device combination product regulated by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) or the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).

– API manufacturers, as well as those manufacturers that physically process (e.g., milling, coating) or package the API.

- 主要なステークホルダーではない完成品メーカー、および 医薬品を物理的に操作する（例えば、混合、打錠）施設を運営する製造業者や、医薬品主導の 医薬品主導型、医薬品-デバイス組合せ製品、生物学的製剤主導型、生物学的製剤-デバイス組合せ製品の製造業者。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（Biologics Evaluation and Research）によって規制されている製品。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組合せ製品または生物製剤主導型組合せ製品をいう。

- 原薬製造業者、および原薬を物理的に加工（例：粉碎、コーティング）または包装する製造業者

• Other stakeholders. Other stakeholders in the supply chain for drugs that are not primary or secondary stakeholders, such as inactive ingredient manufacturers, packagers, and distributors.

- その他のステークホルダー、一次あるいは二次的な利害関係者ではない、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。および流通業者など。

B. Products for Which RMPs Are Required

As described in the Background section of this guidance, the CARES Act added section 506C(j) to the FD&C Act, which requires certain manufacturers to develop, maintain, and implement, as appropriate, a “redundancy risk management plan that identifies and evaluates risks to the supply of the drug, as applicable, for each establishment in which such drug or active pharmaceutical ingredient of such drug is manufactured.”^{22,23 160}

B. RMP が必要とされる製品

本ガイダンスの背景の項で述べたように、CARES 法は FD&C 法にセクション 506C(j)を追加し、特定の製造業者に「当該医薬品又は当該医薬品の原薬を製造する施設ごとに、必要に応じて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、維持、および実施することを義務付けました。

以下の医薬品、原薬及び関連する医療機器の各製造業者は、当該医薬品又は当該医薬品の原薬を製造する事業所ごとに、必要に応じて医薬品の供給に関するリスクを特定し評価する RMP を開発、維持し、実施する必要がある。

Each manufacturer of the following drug products, APIs, and associated medical devices must develop, maintain, and implement, as appropriate, an RMP that identifies and evaluates risks to the supply of the drug product, as applicable, for each establishment in which such drug product or API of such drug product is manufactured:

- Prescription drug products that are:
 - Life-supporting
 - Life-sustaining
 - Intended for use in the prevention or treatment of a debilitating disease or condition, including any such drug used in emergency medical care or during surgery^{29 174} or any such drug that is critical to the public health during a public health emergency declared by the Secretary under section 319 of the Public Health Service Act^{30 176}

- Any API included in the prescription drug products described above
- Any associated medical device used for preparation or administration included with the prescription drug products described above, namely, any device constituent part of drug led,

drug-device combination product or biologic-led, biologic-device combination product manufactured by the establishment and regulated by CDER or CBER.

FDA considers the manufacturers that are subject to this requirement under section 506C(j) of the FD&C Act to include primary and secondary stakeholders as defined in section III.A. of this guidance.

以下の医薬品、原薬及び関連医療機器の製造業者は、当該医薬品又は当該医薬品の原薬を製造する事業所ごとに、医薬品の供給に対するリスクを特定し評価する RMP を適宜、開発、維持、実施しなければならない。

- 処方せん医薬品で、以下のもの。
 - 生命維持のための
 - 生命維持のためのもの
 - 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目的とする緊急医療や手術中に使用される医薬品、または公衆衛生上の緊急事態が発生した際に公衆衛生上重要な医薬品を含む。公衆衛生法第 319 条に基づき長官が宣言した公衆衛生上重要な医薬品
- 上記の処方箋医薬品に含まれる全ての原薬
- 上記の処方箋医薬品に含まれる、調剤または投与に使用されるあらゆる関連医療機器 上記の処方箋医薬品に含まれる調剤または投与に使用されるあらゆる関連医療機器、すなわち、事業所が製造し、CDER または CBER が規制する医薬品主導型、医薬品と機器の組み合わせ製品または生物学的主導型、生物学的機器と機器の組み合わせ製品の構成部品となるあらゆる機器。

FDA は、FD&C 法第 506C(j)条に基づくこの要件の対象となる製造業者には、本ガイダンスの III.A.項に定義される一次及び二次関係者が含まれると考えています。

C. Products for Which RMPs Are Recommended

Certain types of drug products³³ 191 and APIs not included in the requirement under section 506C(j) of the FD&C Act, if subject to a supply disruption and shortage, would be of particular concern to the Agency because of the potential effect on patient care. In addition, FDA has found that certain drug products, such as those with less redundancy in their supply chains, are at higher risk of shortage. The products listed in this section may or may not be products for which manufacturers must develop, maintain, and implement RMPs under

section 506C(j).

For example, drug products intended to treat rare diseases or conditions may or may not also be drug products for which RMPs must be developed, maintained, and implemented under section 506C(j). To the extent drug products or APIs incorporated in those products fall within a category described in the following list but are not drug products described in section 506C(a) of the FD&C Act or APIs included in such drug products, FDA nevertheless recommends that stakeholders develop, maintain, and implement RMPs for such products, as appropriate, to provide reliability of supply:

C. RMP が推奨される製品

FD&C 法第 506C(j)に基づく要件に含まれない特定の種類の医薬品 33 191 及び API は、供給の途絶と不足が生じた場合、患者ケアに影響を及ぼす可能性があるため、FDA にとって特に懸念されるものであります。さらに、FDA は、サプライチェーンの冗長性が低いものなど、特定の医薬品が不足するリスクが高いことを見出しています。このセクションに記載されている製品は、製造業者がセクション 506C(j)に基づいて RMP を開発、維持、実施しなければならない製品である場合もありますし、そうでない場合もあります。

例えば、希少疾患や病態の治療を目的とした医薬品は、506C (j) 条に基づき 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りますし、そうでない場合もあります。医薬品またはそれらに含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ものの、FD&C 法第 506C 条(a)に記載された医薬品またはその医薬品に含まれる原薬ではない場合、それでも FDA は関係者に、供給の信頼性を提供するために、必要に応じてこれらの製品に関する RMP を開発、維持、および実施するよう推奨する。

- Drug products intended to treat rare diseases or conditions^{35 205}
- Drug products that lack appropriate alternatives
- Medical countermeasures used in the event of a potential public health emergency stemming from a terrorist attack with a biological, chemical, or radiological/nuclear material, or a naturally occurring emerging disease and other threat agents (i.e., essential to national security)
- Sole source products
- Drug products with only one API manufacturer in the product's supply chain that has been appropriately qualified by the quality unit of the finished dosage form (FDF)

establishment

- Drug products with only one FDF manufacturer in the product's supply chain⁴¹
- Drug products that are manufactured in a facility (including packaging facilities and laboratories) with an inspection in the last 5 years that was classified as official action indicated (OAI) and there is no other manufacturing facility that is qualified in the product's supply chain to conduct that operation

RMPs are a useful tool to facilitate compliance with a firm's regulatory requirements.⁴⁴ 227 As a general matter, the Agency believes that RMPs are a good practice to help ensure reliability of supply of drug products and APIs. Therefore, FDA recommends that stakeholders consider developing, maintaining, and implementing RMPs for their drug products or APIs that are not subject to the requirement in section 506C(j) of the FD&C Act, in addition to those that are subject to that requirement, as described earlier.

- 希少疾病・病態の治療を目的とする医薬品
- 適切な代替品に欠ける医薬品
- 生物・化学物質、放射線・核物質、自然発生的新興疾患、その他の脅威物質によるテロ攻撃に起因する潜在的公衆衛生緊急事態に使用される医療対策（すなわち、国家安全保障に不可欠なもの）。
- ソールソース製品（単一企業だけの製品）
- 製品のサプライチェーンにおいて、最終製剤（FDF）製造所の品質部門から適切な認定を受けた API 製造業者が 1 社のみである医薬品
- 製品のサプライチェーンにおいて、FDF 製造業者が 1 社のみの医薬品
- 製品のサプライチェーンにおいて、FDF 製造業者が 1 社のみである医薬品。過去 5 年間の検査で OAI（Official Action Indicator）と判定された施設（包装施設、研究所を含む）で製造された医薬品。過去 5 年間の検査で OAI（Official Action Indicator）に分類された施設（包装施設、研究所を含む）で製造され、製品のサプライチェーン内にその検査を行う資格を有する他の製造施設が存在しない医薬品。製品のサプライチェーンにおいて、その作業を

行う資格を有する他の製造施設がないこと

RMP は、企業の規制要件の遵守を促進するための有用なツールである。

一般論として、FDA は、RMP が医薬品及び原薬の供給の信頼性を確保するための良い方法であると考えています。したがって、FDA は、関係者が、前述の FD&C 法第 506C(j) 条の要件の対象となる医薬品又は API に加え、同条の要件の対象とならない医薬品又は API の RMP の開発、維持及び実施を検討することを推奨する。

IV. RMP FRAMEWORK AND DEVELOPMENT STRATEGY

FDA recommends using the quality risk management process and principles described in ICH Q9 as the framework to develop an effective RMP. This guidance is intended to add to the elements of the framework described in ICH Q9, to describe considerations for stakeholder oversight for RMPs, and to assist with the interpretation of the quality risk management process within the context of developing RMPs.^{45 241} Further, stakeholders may benefit by integrating the RMP with other aspects of their operations.

IV. RMP のフレームワークと開発戦略

FDA は、効果的な RMP を開発するための枠組みとして、ICH Q9 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用いることを推奨している。本ガイダンスは、ICH Q9 に記載されているフレームワークの要素に加え、RMP に対する関係者の監視のための考慮事項を記載し、RMP の開発という文脈での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。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. Stakeholder RMP Development Strategy

RMPs help to ensure that risks with the potential to disrupt the drug manufacturing process and the drug supply chain have been identified, assessed, and mitigated. An individual stakeholder's role in developing and implementing an RMP varies with that stakeholder's level of involvement with the drug manufacturing process or supply chain. Nonetheless, FDA believes that risk management principles should be applied throughout the drug supply chain to help mitigate the risk of drug shortages.

A. ステークホルダーの RMP 開発戦略

RMP は、医薬品製造工程及び医薬品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 の開発と実施における個々のステークホルダーの役割は、そのステークホルダーが医薬品製造プロセスやサプライチェーンにどの程度関与しているかによって異なる。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が適用されるべきであると考えています。

A primary stakeholder RMP should contain a broader strategy that establishes overarching approaches to consistently identify, assess, and mitigate risk across the organization or a subsector of the organization. This approach is consistent with institutionalized quality management maturity^{46 256} that results in understanding the risk of supply disruptions that may lead to shortages across the supply chain, integrates redundancy into the supply chain, improves the forecasting of demand changes at all stages of production, maintains sustainable compliance, improves overall incentives between purchasers and manufacturers, and fosters collaboration with regulators. FDA recommends that the primary stakeholder RMP also include plans to repair the supply chain after a disruption, as appropriate. Further, FDA recommends that the primary stakeholder initiate RMP development as early as possible in the drug product's regulatory life cycle.

主要なステークホルダーの RMP は、組織全体またはグループ全体に一貫してリスクを特定、評価、および緩和する包括的なアプローチを確立する、より広範な戦略を含む必要があります。組織全体またはサブセクター全体において、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、制度化された品質管理成熟度と一致し、サプライチェーン全体の不足につなが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、購入者と製造者の間の全体的インセンティブを改善し、規制当局との協力関係を促進させる。FDA は、一次関係者の RMP には、必要に応じて、混乱後のサプライチェーンを修復する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 の開発を開始することを推奨している。

The Agency recommends that the primary stakeholder share as much of its RMP as possible with secondary and other stakeholders of the drug product to enable secondary and other stakeholders to incorporate the broad strategies of the primary stakeholder's RMP into their own plans and also contextualize the risks identified in the primary stakeholder's RMP,

specifically for the manufacturing facility. Sharing the primary stakeholder's RMPs with secondary and other stakeholders may also further refine the mitigation and avoidance strategies specific to the individual drug, or its unique manufacturing process. For example, if a primary stakeholder's RMP already addresses availability of raw materials, it may be appropriate for this risk factor not to be addressed in a contract manufacturer's RMP. However, in such a situation, FDA recommends that the contract manufacturer's RMP still address general and product-specific facility risks, such as maintaining process control, manufacturing equipment robustness, and product-specific utility requirements.

The stakeholders that are involved in the supply chain for a particular drug product should work together to address RMP development and implementation. The Appendix of this guidance provides risk factors for stakeholders to consider when developing an RMP strategy.

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、特に製造施設について文脈化できるように、一次的利害関係者は、その RMP を可能な限り、医薬品の二次及びその他の利害関係者と共有することを推奨している。一次ステークホルダーの RMP を二次及びその他のステークホルダー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洗練させることもできる。例えば、一次ステークホルダーの RMP がすでに原材料の入手可能性に対応している場合、このリスク要因を受託製造業者の RMP で対応しないことが適切かもしれない。しかし、このような場合、FDA は、製造委託先の RMP が、工程管理の維持、製造装置の堅牢性、及び製品固有のユーティリティ要件など、一般的及び製品固有の施設リスクを依然として取り扱う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利害関係者は、協力して RMP の開発及び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記載されている。

B. Quality Risk Management Process Framework

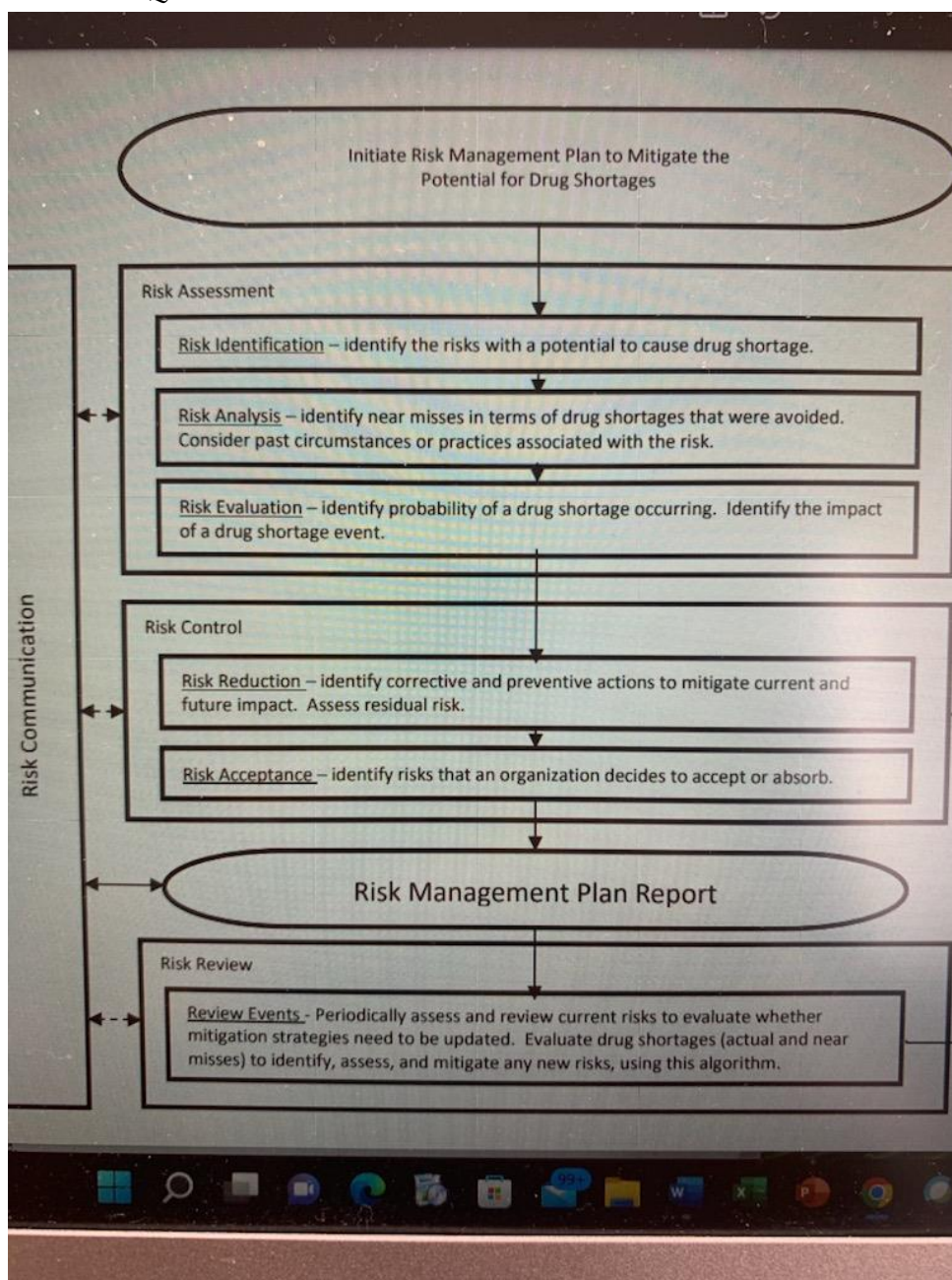
FDA recommends the following process for developing RMPs based on the quality risk management framework in ICH Q9, as shown in Figure 1. Each process step is detailed in the following subsections.

Figure 1: Recommended Risk Management Plan Steps Using the ICH Q9 Framework

B. 品質リスクマネジメントプロセスの枠組み

FDA は、ICH Q9 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 の開発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とおりである。以下のサブセクションで詳述する。

図 1：ICH Q9 フレームワークを用いた推奨リスクマネジメント計画ステップ



Initiate Risk Management Plan to Mitigate the Potential for Drug Shortages

医薬品不足の可能性を軽減するリスクマネジメント計画を開始

Risk Assessment

Risk Identification – identify the risks with a potential to cause drug shortage.

Risk Analysis – identify near misses in terms of drug shortages that were avoided.

Consider past circumstances or practices associated with the risk.

Risk Evaluation – identify probability of a drug shortage occurring. Identify the impact of a drug shortage event.

リスクアセスメント

リスクの特定 - 医薬品不足を引き起こす可能性のあるリスクを特定する。

リスク分析-回避された医薬品不足のニアミスを特定する。

リスクと関連する過去の状況や慣行を考慮する。

リスク評価 - 医薬品不足が発生する確率を特定する。医薬品不足が発生した場合の影響 医薬品不足が発生した場合の影響を特定する。

Risk Control

Risk Reduction – identify corrective and preventive actions to mitigate current and future impact. Assess residual risk.

Risk Acceptance – identify risks that an organization decides to accept or absorb.

リスクコントロール

リスク低減 - 現在および将来の影響を軽減するための是正措置および予防措置を特定する。残存リスクを評価する。

リスクの受容 - 組織が受容または吸収することを決定したリスクを特定する。

Risk Management Plan Report

Risk Review

Review Events - Periodically assess and review current risks to evaluate whether mitigation

strategies need to be updated. Evaluate drug shortages (actual and near misses) to identify, assess, and mitigate any new risks, using this algorithm.

リスクマネジメント計画書

リスクレビュー

レビューイベント - 定期的に現在のリスクを評価、レビューし、緩和策の更新が必要かどうかを評価する。薬物不足（実際およびニアミス）を評価する。

1. Initiating an RMP

The purpose of initiating an RMP is to allow a stakeholder to proactively assess the risks of a drug supply disruption, rather than wait for an actual disruption to occur. Cross-cutting coordination and collaboration is critical to development, implementation, and maintenance of an effective RMP.

1. RMP の開始

RMP を開始する目的は、実際に混乱が起こるのを待つのではなく、関係者が医薬品供給の混乱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、実施及び維持には、分野横断的な調整と協力が不可欠である。

2. Risk Assessment

The risk assessment involves identifying the associated hazards, evaluating the risk of each hazard, and evaluating the risk of a drug supply disruption based on: (1) what might go wrong; (2) what is the likelihood (probability) it will go wrong; and (3) what are the consequences (severity).

- Risk Identification — This involves identifying the hazards, including critical operations or processes, that have the potential to cause a drug supply disruption. Potential hazards can be identified through: historical data analysis; theoretical analysis; informed opinions; relationships with suppliers, vendors, and contractors; audits; market forces that may affect the availability or reliability of raw materials; and overall manufacturing process stability and reliability.

- Risk Analysis — This involves estimating the risk associated with the identified hazards and effects considering the likelihood of occurrence, severity of harm, and detectability. That is, is there an increased potential for supply disruption of the finished drug product based on the hazards (e.g., location of manufacturing, source of components)?

This analysis may include historical information, such as if there were one or more near-miss situations where a shortage was narrowly avoided.

- Risk Evaluation — Based on the risk analysis, the probability of each risk resulting in patient impact or a supply disruption should be systematically evaluated.

At the end of the Risk Assessment step, the hazards should have been identified, analyzed, and evaluated, and a determination should have been made as to which hazards are considered a higher risk to drug supply disruption than others.

2. リスクアセスメント

リスク評価では、関連するハザードを特定し、それぞれのハザードのリスクを評価し、(1)何がうまくいかないか、(2)うまくいかない可能性はどのくらいか、(3)結果はどのくらいか(重大性)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-これは、重要な業務やプロセスを含むハザードを特定することを含む。

潜在的なハザードは、過去のデータ分析、理論的な分析、情報に基づいた意見、供給業者やサプライヤーとの関係等を通じて特定することができる。サプライヤー、ベンダー、及び請負業者との関係、監査、入手可能性又は信頼性に影響を与える市場の力 原料の入手可能性や信頼性に影響を及ぼす可能性のある市場要因、および製造工程の安定性と信頼性全般。製造工程の安定性と信頼性

- リスク分析 - これは、特定されたハザードとその影響に関連するリスクを、発生の可能性を考慮し 発生可能性、危害の重大性、検出可能性を考慮し、特定されたハザード及び影響に関連するリスクを推定することである。

すなわち、ハザード（製造場所、成分の供給元など）に基づき、完成品の供給が途絶える可能性が高まっているかどうか。

この分析には過去の情報が含まれることがあり、例えば、1回以上のヒヤリハット事例があれば、不足をぎりぎり回避することができる。この分析には、危うく欠品が避けられたようなヒヤリハット状況が1回以上あった場合など、過去の情報が含まれることがある。

- 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や供給の途絶をもたらす確率を体系的に評価する必要がある。

リスク評価ステップの終了時には、ハザードが特定、分析及び評価され、どのハザードが他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決定されていなければ

ならない。

3. Risk Control

The Risk Control step is intended to reduce risks of a disruption in supply to an acceptable level and/or accept these risks.

- Risk Reduction — This involves identifying strategies that can be used to potentially mitigate or avoid the identified risks. This can include building redundancy into manufacturing operations, establishing adequate controls on the supply chain, strengthening relationships with suppliers (e.g., contract manufacturers, ingredient suppliers), and/or identifying alternative suppliers.

Once the applicable strategies are implemented, the risk assessment should be periodically re-evaluated to determine if additional hazards are present. Risk control strategies also can account for residual risk arising after a mitigation strategy is implemented.

- Risk Acceptance — This involves identifying if the remaining risk is acceptable^{52 341} or if the risk should be further reduced through additional risk reduction strategies.

At the end of the Risk Control step, a report should be developed to document the risk assessment and risk control strategies.

3. リスクコントロール

リスクコントロールのステップは、供給途絶のリスクを許容可能なレベルまで低減すること、及び／又は、これらのリスクを受容することを意図している。

- リスク低減-これは、特定されたリスクを緩和又は回避するために使用でき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、サプライチェーンに適切な管理を確立する、サプライヤー（受託製造業者、原料供給業者など）との関係を強化する、及び／又は代替サプライヤーを特定する、などが含まれることがある。

適用される戦略が実施された後、リスクアセスメントは定期的に再評価され、追加のハザードが存在するかどうか判断されるべきである。リスクコントロール戦略は、緩和戦略の実施後に生じる残留リスクも考慮することができる。

- リスクの受容-これは、残存リスクが受容可能かどうか⁵²、又は、リスクが追加的な対策

によりさらに低減されるべきかどうかを特定することを含む。それとも、リスク低減戦略の追加により、さらにリスクを低減する必要があるのか。

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べきである。

4. Risk Review: Review Events

The Agency recommends at least an annual, internal review and revision of an RMP throughout the life cycle of a drug. RMP review and revision should include lessons learned, including the root cause of new and near-miss supply disruptions. In some instances, it may be useful to quickly integrate the additional identified risks and mitigation strategies into the RMP rather than waiting for the next annual review cycle. This review also can include an assessment of communication with regulators and whether the communication should be improved.

4. リスクレビュー レビューイベント

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など、得られた教訓を含めるべきである。場合によっては、次の年次レビューサイクルを待たずに、追加で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であることもある。このレビューには、規制当局とのコミュニケーションの評価と、コミュニケーションを改善すべきかどうかも含めることができます。

5. Risk Communication

FDA encourages stakeholders to engage in proactive communication of their RMPs with organizations within their drug supply chains, and where appropriate, with external stakeholders and regulators throughout the process.

Certain stakeholders are required to submit notifications to the Agency about drug product and API permanent discontinuances and certain manufacturing interruptions under section 506C of the FD&C Act.

For the notifications received, FDA works with the stakeholder to assess the situation and prevent or mitigate any shortage that may result, when possible. Stakeholders that are covered

by the notification requirement under section 506C must submit certain information to FDA as part of the notification.

Along with the information that is required to be submitted, the Agency recommends that manufacturers provide additional information that may assist the Agency in addressing the situation. FDA has published a list of questions for manufacturers to consider as they evaluate the situation and prepare to notify FDA, including whether the manufacturer has a proposal for FDA to review to expedite availability of a product.

This information would likely be contained in an RMP. A stakeholder can leverage an RMP to communicate and quickly share information with the Agency to prevent or mitigate a shortage.

Additionally, an established RMP can serve to support stakeholders during these times when their resources are typically strained with numerous internal and external requests.

RMPs that are developed, maintained, and implemented by stakeholders pursuant to the requirement in section 506C(j) of the FD&C Act are subject to inspection and copying pursuant to an FDA inspection or a request under section 704(a)(4) of the FD&C Act (21 U.S.C. 374).

RMPs, or elements of an RMP, need not be submitted as part of a biologics license application, new drug application, abbreviated new drug application, or drug master file.

5. リスクコミュニケーション

FDA は、関係者が RMP のプロセスを通じて、医薬品サプライチェーン内の組織や、必要に応じて外部の関係者や規制当局と積極的にコミュニケーションをとることを推奨しています。

特定の利害関係者は、FD&C 法第 506C 条に基づき、医薬品および API の永久製造中止および特定の製造中断について FDA に通知を提出することが義務付けられています。受け取った通知について、FDA は関係者と協力して状況を評価し、可能な限り、その結果生じるかもしれない不足を防止または軽減するために努力します。セクション 506C の通知義務の対象となるステークホルダーは、通知の一部として特定の情報を FDA に提出する必要があります。

提出が義務付けられている情報とともに、FDA が事態に対処する上で助けとなる追加情報を提供するよう、メーカーに推奨しています。FDA は、メーカーが状況を評価し、FDA への通知の準備をする際に考慮すべき質問のリストを公表しており、これにはメーカーが製

品の入手を早めるために FDA に対して検討すべき提案を有しているかどうか含まれています。

この情報は、おそらく RMP に含まれていることでしょう。関係者は、RMP を活用して、不足を防止または軽減するために、FDA とコミュニケーションをとり、迅速に情報を共有することができます。

さらに、確立された RMP は、以下のような時期に利害関係者をサポートする役割を果たすことができます。また、確立された RMP は、内部および外部からの多数の要請でリソースが通常圧迫されるこの時期に、利害関係者をサポートする役割を果たします。

FD&C 法第 506C(j)条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(a)(4)条 (21 U.S.C. 374) に基づく要求に従って査察および複写の対象となる。

RMP または RMP の要素は、生物製剤承認申請、新薬申請、簡略化新薬申請、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ありません。

6. Risk Management Tools

There are a variety of off-the-shelf and customizable risk management tools that may be helpful when developing and maintaining an RMP. The Agency believes the recommendations in this guidance can be applied regardless of the format or tool used.

6. リスクマネジメントツール

RMP を開発・維持する際に有用な、既製およびカスタマイズ可能な様々なリスク管理ツールがあります。本ガイドラインの推奨事項は、使用する形式やツールに関係なく適用することができると考えている。

APPENDIX:

RISK CONSIDERATIONS FOR SPECIFIC RMPS

The following risk factors should be considered when developing specific risk management plans (RMPs) to mitigate the potential for drug shortages.

All RMPs — Each drug has product-specific characteristics (e.g., dosage form, active

pharmaceutical ingredient source, manufacturing and test methods) that may be used to help determine instances when the product's supply may fluctuate. At a high level, the following list identifies some risk factors that may be considered together with a drug's product-specific characteristics to help manufacturers uncover weaknesses that may impact product supply:

付録

特定の RMP のためのリスク考慮事項

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る必要があります。

すべての RMP-各医薬品は製品固有の特性 (例えば、剤形、有効成分源、製造方法、試験方法など) を持っている。

各医薬品には製品固有の特性 (剤形、有効成分源、製造方法、試験方法など) があり、それらを用いて、製品が供給不足に陥るケースを判断することができる。

製品の供給が変動する可能性がある場合を判断するために使用することができる。次のリストは、製造業者が製品の供給が変動する可能性のある弱点を発見するために、医薬品の製品特性と合わせて考慮すべきリスク要因を特定するものである。

製造業者が製品の供給に影響を与える可能性のある弱点を発見するのに役立つ。

- Determine which drugs, including components, manufactured at the facility are vulnerable to a supply disruption
- Identify weaknesses in manufacturing process specific to individual drugs^{1 404}
- Determine whether any of the suppliers of drug product container-closure systems or device constituent parts, which include components of device constituent parts, are a sole source provider
- Identify weaknesses in inventory management at the manufacturing facility, including understanding market forecast for a drug, to ensure that supply is able to meet anticipated demand
- Ascertain whether the drug manufacturing relies on incapable or unreliable equipment, such as older equipment or equipment that breaks down frequently where maintenance is difficult or parts are not easily replaced or available (incapable equipment may also include equipment

that relies on software or other technologies that are not able to be updated (i.e., patched), which increases such equipment's susceptibility to cybersecurity threats)

- Identify the normal capacity and surge capacity of the manufacturing facility to manufacture a drug or its components that are vulnerable to shortage
- Evaluate the drug's stability data, including finished product and components, to determine whether the data demonstrate safety and efficacy beyond the labeled expiry date or retest date and, if needed, reassess the drug's stability program
- Be aware of and implement changes and alterations to requirements for relevant articles in the United States Pharmacopeia or National Formulary

- その施設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上の弱点を特定する。

- 医薬品容器閉鎖システム又は装置構成部品（装置構成部品を含む）の供給者のいずれかが、単独供給者であるかどうかを決定する。

- 医薬品の市場予測を把握し、予想される需要に供給が対応できるようにすることを含め、製造施設における在庫管理の弱点を確認する。

- 医薬品の製造が、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古い設備や故障の多い設備など、能力の低い設備や信頼性の低い設備に依存していないかどうかを確認する（能力の低い設備には、更新（パッチ適用）ができないソフトウェアやその他の技術に依存する設備もあり、そうした設備はサイバーセキュリティ上の脅威に対する感受性が高くなります）。

- 医薬品又はその成分で不足しやすいものを製造するための製造施設の通常能力及びサージ能力を特定する。

- 最終製品及び成分を含む医薬品の安定性データを評価し、表示された有効期限又は再試験日を超えて安全性及び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こと。

- 米国薬局方又は国家処方箋の関連項目の要求事項の変更及び修正に留意し、実施すること

Primary Stakeholder's RMP — The following list provides risk factors for a primary stakeholder to consider when developing an RMP to ensure that it provides an overarching strategy to consistently identify, assess, and mitigate risk across multiple manufacturing facilities and drugs from an oversight perspective. This RMP often can include product-specific concerns, which in turn should result in further extrapolation at the facility level. The risk factors (not an exhaustive list) for a primary stakeholder to consider when developing an RMP include:

- Geographic risk factors, including potential for natural disasters, as well as political instability and regulatory uncertainty, that can affect the overall ability to consistently manufacture a drug.
- Supply chain vulnerabilities, such as sole source manufacturers of critical components in a drug product, including active pharmaceutical ingredient, and sole source manufacturers of a drug product.
- Manufacturing vulnerabilities, including lack of manufacturing capacity to meet an unexpected surge in demand, inadequate backup manufacturing capability, lack of availability of contract manufacturers or other alternate sources, lack of availability of laboratory services to support manufacturing, and inadequacy of management oversight.
- Distribution vulnerabilities, including the complexity of distribution or transportation of components, drug product containers and closures, and drug products.
- Whether the equipment or systems used in manufacturing or distribution could be susceptible to cybersecurity threats
- Emergency situations that reduce staff or facility availability to continue manufacturing.
- Whether the drug is life-supporting, life-sustaining, intended for use in the prevention or treatment of a debilitating disease or condition, including any such drug used in emergency medical care or during surgery or any such drug that is critical to the public health during a public health emergency declared by the Secretary under section 319 of the Public Health

Service Act, intended to treat rare diseases or conditions, a drug that lacks appropriate alternatives, used as a medical countermeasure in the event of potential public health emergency, or critical in response to specific targeted threat agents (essential to national security).

- The capability and historical record of the facilities in the supply chain, including whether there is a history of sustained current good manufacturing practice (CGMP) compliance. This should include inspectional findings at the headquarters unit that provides global quality oversight and all facilities in the supply chain that might affect the availability of the drug, and details relating to the presence or recurrence of quality issues, CGMP violations, recalls, and lapses in quality management oversight.
- Compliance with applicable regulatory reporting requirements, including: notifications under section 506C or section 506I of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), postmarketing safety reports, and field alert reports.
- Communication vulnerabilities with secondary and other stakeholders within the supply chain that might hinder timely distribution or receipt of quality-related information (e.g., agreements with contract manufacturers that prohibit disclosure of information at other contract facilities).

一次ステークホルダーの RMP-以下のリストは、一次ステークホルダーが RMP を開発する際に考慮すべきリスク要因を示している。これは、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、評価、緩和するための包括的戦略を、監督の観点から提供することを確実にするためのものである。この RMP にはしばしば製品固有の懸念事項が含まれることがあり、その結果、施設レベルでのさらなる外挿が必要となるはずである。RMP を策定する際に、主要なステークホルダー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、医薬品を一貫して製造する能力全般に影響する地理的なリスク要因。
- 原薬を含む医薬品の重要な成分の単独供給メーカーなど、サプライチェーンの脆弱性。
- 製造の脆弱性：予期せぬ需要の急増に対応するための製造能力の欠如、バックアップ製造能力の不足、契約製造業者やその他の代替供給源の不足、製造を支援するラボサービスの不

足、管理監督の不十分さなど。

- 部品、医薬品の容器や栓、医薬品の流通や輸送の複雑さなど、流通の脆弱性。
- 製造又は流通に使用される機器又はシステムがサイバーセキュリティの脅威の影響を受ける可能性があるかどうか。
- 製造を継続するために、スタッフや施設の稼働率が低下するような緊急事態。
- 生命維持、生命維持、衰弱した病気や状態の予防や治療に使用することを目的とした医薬品かどうか。救急医療や手術中に使用されるような医薬品、公衆衛生法第 319 条に基づいて長官が宣言した公衆衛生の緊急事態の際に公衆衛生にとって重要となる医薬品、珍しい病気や状態の治療を目的とした医薬品、適切な代替品がない医薬品、公衆衛生上の緊急事態になりうる場合に医療対抗手段として使用する医薬品、特定の標的脅威物質（国家の安全にとって不可欠）に対応するために重要であるような医薬品など、あらゆるものを含みます。
- サプライチェーン内の施設的能力及び履歴（現行の適正製造基準（CGMP）遵守の持続的な履歴があるかどうかを含む）。これには、グローバルな品質管理を行う本社部門と、医薬品の入手可能性に影響を与える可能性のあるサプライチェーンの全施設における検査結果、及び品質問題、CGMP 違反、回収、品質管理監督の怠慢の存在または再発に関連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）第 506C 条または第 506I 条に基づく届出、市販後安全性報告書など、該当する規制当局の報告要件への準拠（FD&C Act）、市販後安全性報告書、フィールドアラート報告書など、適用される規制当局への報告要件の遵守。
- 品質関連情報の適時な配布又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、他の契約施設での情報開示を禁止する契約メーカーとの契約など）。

RMPs for Secondary Stakeholders and Other Stakeholders — When a stakeholder that is not the primary stakeholder (i.e., a secondary or other stakeholder) develops its RMP, it typically should interpret the broader risks identified in the primary stakeholder’s RMP within the context of a specific manufacturing facility, and address unique risks at a manufacturing facility that are unlikely to be identified by the primary stakeholder. Furthermore, many of the risks might have specific implications to the drugs manufactured at a facility (e.g.,

environmental controls might affect a sterile, parenteral drug more than a solid, oral dosage drug). The RMP for stakeholders that are not the primary stakeholder should consider the effect of identified risks on the manufacturing facility as well as on the drugs manufactured at that facility. The following non exhaustive list provides risk factors for such stakeholders to consider as part of developing an RMP. Some of these risk factors may also be useful to the primary stakeholder, depending on the responsibilities of the primary stakeholder.

第二のステークホルダー及びその他のステークホルダーのための RMP-第一のステークホルダーではないステークホルダーが RMP を作成する場合、通常、第一のステークホルダーの RMP で特定された広範なリスクを特定の製造施設の文脈で解釈し、第一のステークホルダーが特定しそうにない製造施設の固有のリスク に対処する必要がある。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、環境管理は固形経口剤よりも無菌非経口剤に影響を与えるかもしれない）。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及びその施設で製造される医薬品に及ぼす影響を考慮する必要がある。以下の非網羅的リストは、このような利害関係者が RMP 策定の一部として考慮すべきリスク 要因を示したものである。これらのリスク 要因のいくつかは、主要なステークホルダーの責任に応じて、主要なステークホルダーにとっても有用であろう。

- Identify vulnerabilities in the supply chain for each drug product vulnerable to supply disruptions. Consider limitations in supply for raw materials, intermediates, components, and drug product containers and closures.
- Ensure that appropriate communication with contract manufacturing facilities and component suppliers is established to proactively address risks that might lead to meaningful drug supply disruptions.
- Identify weaknesses in the infrastructure and utilities; water systems; heating, ventilation, air conditioning, and environmental control; and the proximity of support services such as laboratory testing.
- Ascertain whether the manufacturing facility has incapable or unreliable equipment, such as equipment that is unsuitable for its intended use, legacy equipment that breaks down frequently, or equipment with parts that are not easily replaced or available.
- Identify challenges and weaknesses in monitoring vulnerable equipment.

- Identify equipment that operates with limited down time, which could be prone to accelerated wear and tear.
- Identify the normal capacity and surge capacity of the facility to manufacture a drug that is vulnerable to shortage.
- Ascertain whether the equipment or systems used in manufacturing or distribution could be susceptible to cybersecurity threats.
- Assess the suitability and competence of potential contractors before outsourcing operations or selecting material suppliers.
- Assess the reliability of potential contractors to deliver operations or materials on time and of good quality to meet manufacturer deadlines and to avoid interruptions in processing.
- Assess the record of CGMP performance, including the presence or recurrence of quality issues, CGMP violations, potential for major defects and recalls, inspectional findings at the facilities in the supply chain, and adequacy of quality management oversight, that might affect the availability of the drug.

- 供給の途絶に脆弱な各医薬品について、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。

- 重大な医薬品供給の中断につながる可能性のあるリスクに積極的に対処するため、製造委託施設や成分供給業者との適切なコミュニケーションが確立していることを確認する。

- インフラ及びユーティリティ、水システム、暖房、換気、空調及び環境制御、並びに臨床検査等の支援サービスの近接性における弱点を特定する。

- 製造施設に、使用目的に適さない機器、頻繁に故障する旧式の機器、容易に交換または入手できない部品を使用した機器など、能力不足または信頼性の低い機器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。

- ダウンタイムが短く、磨耗や破損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ための施設の通常能力とサージ能力を確認する。
- 製造又は流通に使用される設備又はシステムがサイバーセキュリティの脅威の影響を受けやすいかどうかを確認する。
- 業務の外部委託や資材調達先の選定を行う前に、潜在的な委託先の適性や能力を評価する。
- 製造者の納期を守り、処理の中断を避けるために、時間通りに、良い品質で業務や資材を提供するための、潜在的な請負業者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の存在又は再発、CGMP 違反、重大な欠陥及びリコールの可能性、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、CGMP 実績の記録について評価すること。

以上