

- Engler, R. L.: *Circulation*, **105**(11), 1291-7 (2002).
- 128) Grines, C., Rubanyi, G. M., Kleiman, N. S., Marrott, P., Watkins, M. W.: *Am J Cardiol*, **92**(9B), 24N-31N (2003).
- 129) Morishita, R., Aoki, M., Hashiya, N., Makino, H., Yamasaki, K., Azuma, J., Sawa, Y., Matsuda, H., Kaneda, Y., Ogihara, T.: *Hypertension*, **44**(2), 203-9 (2004).
- 130) Kalka, C., Masuda, H., Takahashi, T., Kalka-Moll, W. M., Silver, M., Kearney, M., Li, T., Isner, J. M., Asahara, T.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **97**(7), 3422-7 (2000).
- 131) Kawamoto, A., Gwon, H. C., Iwaguro, H., Yamaguchi, J. I., Uchida, S., Masuda, H., Silver, M., Ma, H., Kearney, M., Isner, J. M., Asahara, T.: *Circulation*, **103**(5), 634-7 (2001).
- 132) Kamihata, H., Matsubara, H., Nishiue, T., Fujiyama, S., Tsutsumi, Y., Ozono, R., Masaki, H., Mori, Y., Iba, O., Tateishi, E., Kosaki, A., Shintani, S., Murohara, T., Imaizumi, T., Iwasaka, T.: *Circulation*, **104**(9), 1046-52 (2001).
- 133) Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., Jakoniuk, I., Anderson, S. M., Li, B., Pickel, J., McKay, R., Nadal-Ginard, B., Bodine, D. M., Leri, A., Anversa, P.: *Nature*, **410**(6829), 701-5 (2001).
- 134) Fuchs, S., Baffour, R., Zhou, Y. F., Shou, M., Pierre, A., Tio, F. O., Weissman, N. J., Leon, M. B., Epstein, S. E., Kornowski, R.: *J Am Coll Cardiol*, **37**(6), 1726-32 (2001).
- 135) Kobayashi, T., Hamano, K., Li, T. S., Katoh, T., Kobayashi, S., Matsuzaki, M., Esato, K.: *J Surg Res*, **89**(2), 189-95 (2000).
- 136) Kinnaird, T., Stabile, E., Burnett, M. S., Epstein, S. E.: *Circ Res*, **95**(4), 354-63 (2004).
- 137) Urbich, C., Dimmeler, S.: *Circ Res*, **95**(4), 343-53 (2004).
- 138) Yamaguchi, J., Kusano, K. F., Masuo, O., Kawamoto, A., Silver, M., Murasawa, S., Bosch-Marce, M., Masuda, H., Losordo, D. W., Isner, J. M., Asahara, T.: *Circulation*, **107**(9), 1322-8 (2003).
- 139) Hamano, K., Nishida, M., Hirata, K., Mikamo, A., Li, T. S., Harada, M., Miura, T., Matsuzaki, M., Esato, K.: *Jpn Circ J*, **65**(9), 845-7 (2001).
- 140) Stamm, C., Westphal, B., Kleine, H. D., Petzsch, M., Kittner, C., Klinge, H., Schumichen, C., Nienaber, C. A., Freund, M., Steinhoff, G.: *Lancet*, **361**(9351), 45-6 (2003).
- 141) Strauer, B. E., Brehm, M., Zeus, T., Kostering, M., Hernandez, A., Sorg, R. V., Kogler, G., Wernet, P.: *Circulation*, **106**(15), 1913-8 (2002).
- 142) Tse, H. F., Kwong, Y. L., Chan, J. K., Lo, G., Ho, C. L., Lau, C. P.: *Lancet*, **361**(9351), 47-9 (2003).
- 143) Fuchs, S., Satler, L. F., Kornowski, R., Okubagzi, P., Weisz, G., Baffour, R., Waksman, R., Weissman, N. J., Cerqueira, M., Leon, M. B., Epstein, S. E.: *J Am Coll Cardiol*, **41**(10), 1721-4 (2003).
- 144) Perin, E. C., Dohmann, H. F., Borojevic, R., Silva, S. A., Sousa, A. L., Mesquita, C. T., Rossi, M. I., Carvalho, A. C., Dutra, H. S., Dohmann, H. J., Silva, G. V., Belem, L., Vivacqua, R., Rangel, F. O., Esporcate, R., Geng, Y. J., Vaughn, W. K., Assad, J. A., Mesquita, E. T., Willerson, J. T.: *Circulation*, **107**(18), 2294-302 (2003).
- 145) Perin, E. C., Dohmann, H. F., Borojevic, R., Silva, S. A., Sousa, A. L., Silva, G. V., Mesquita, C. T., Belem, L., Vaughn, W. K., Rangel, F. O., Assad, J. A., Carvalho, A. C., Branco, R. V., Rossi, M. I., Dohmann, H. J., Willerson, J. T.: *Circulation*, **110**(11 Suppl 1), II213-8 (2004).
- 146) Fernandez-Aviles, F., San Roman, J. A., Garcia-Frade, J., Fernandez, M. E., Penarubia, M. J., de la Fuente, L., Gomez-Bueno, M., Cantalapiedra, A., Fernandez, J., Gutierrez, O., Sanchez, P. L., Hernandez, C., Sanz, R., Garcia-Sancho, J., Sanchez, A.: *Circ Res*, **95**(7), 742-8 (2004).
- 147) Assmus, B., Schachinger, V., Teupe, C., Britten, M., Lehmann, R., Dobert, N., Grunwald, F., Aicher, A., Urbich, C., Martin, H., Hoelzer, D., Dimmeler, S., Zeiher, A. M.: *Circulation*, **106**(24), 3009-17 (2002).
- 148) Schachinger, V., Assmus, B., Britten, M. B., Honold, J., Lehmann, R., Teupe, C., Abolmaali, N. D., Vogl, T. J., Hofmann, W. K., Martin, H., Dimmeler, S., Zeiher, A. M.: *J Am Coll Cardiol*, **44**(8), 1690-9 (2004).
- 149) Britten, M. B., Abolmaali, N. D., Assmus, B., Lehmann, R., Honold, J., Schmitt, J., Vogl, T. J., Martin, H., Schachinger, V., Dimmeler,

- S., Zeiher, A. M.: *Circulation*, **108**(18), 2212-8 (2003).
- 150) Wollert, K. C., Meyer, G. P., Lotz, J., Ringes-Lichtenberg, S., Lippolt, P., Breidenbach, C., Fichtner, S., Korte, T., Hornig, B., Messinger, D., Arseniev, L., Hertenstein, B., Ganser, A., Drexler, H.: *Lancet*, **364**(9429), 141-8 (2004).
- 151) Meyer, G. P., Wollert, K. C., Lotz, J., Steffens, J., Lippolt, P., Fichtner, S., Hecker, H., Schaefer, A., Arseniev, L., Hertenstein, B., Ganser, A., Drexler, H.: *Circulation*, **113**(10), 1287-94 (2006).
- 152) Heesch, C., Lehmann, R., Honold, J., Assmus, B., Aicher, A., Walter, D. H., Martin, H., Zeiher, A. M., Dimmeler, S.: *Circulation*, **109**(13), 1615-22 (2004).
- 153) Tateno, K., Minamino, T., Toko, H., Akazawa, H., Shimizu, N., Takeda, S., Kunieda, T., Miyachi, H., Oyama, T., Matsuura, K., Nishi, J., Kobayashi, Y., Nagai, T., Kuwabara, Y., Iwakura, Y., Nomura, F., Saito, Y., Komuro, I.: *Circ Res*, **98**(9), 1194-202 (2006).
- 154) Pearlman, J. D., Laham, R. J., Post, M., Leiner, T., Simons, M.: *Curr Pharm Des*, **8**(16), 1467-96 (2002).
- 155) Burkhoff, D., Jones, J. W., Becker, L. C.: *J Am Coll Cardiol*, **38**(4), 1033-9 (2001).
- 156) Barkhausen, J., Hunold, P., Jochims, M., Debatin, J. F.: *J Magn Reson Imaging*, **19**(6), 750-7 (2004).
- 157) Wilke, N. M., Zenovich, A. G., Jeroscher-Herold, M., Henry, T. D.: *Curr Interv Cardiol Rep*, **3**(3), 205-212 (2001).
- 158) Pepper, M. S., Mandriota, S. J., Jeltsch, M., Kumar, V., Alitalo, K.: *J Cell Physiol*, **177**(3), 439-52 (1998).
- 159) Thurston, G., Suri, C., Smith, K., McClain, J., Sato, T. N., Yancopoulos, G. D., McDonald, D. M.: *Science*, **286**(5449), 2511-4 (1999).
- 160) Lindahl, P., Johansson, B. R., Leveen, P., Betsholtz, C.: *Science*, **277**(5323), 242-5 (1997).
- 161) Milkiewicz, M., Pugh, C. W., Egginton, S.: *J Physiol*, **560**(Pt 1), 21-6 (2004).
- 162) Cooke, J. P.: *Atheroscler Suppl*, **4**(4), 53-60 (2003).
- 163) Murohara, T., Asahara, T., Silver, M., Bauters, C., Masuda, H., Kalka, C., Kearney, M., Chen, D., Symes, J. F., Fishman, M. C., Huang, P. L., Isner, J. M.: *J Clin Invest*, **101**(11), 2567-78 (1998).
- 164) Norrby, K.: *Int J Exp Pathol*, **81**(6), 423-7 (2000).
- 165) Powell, J. A., Mohamed, S. N., Kerr, J. S., Mousa, S. A.: *J Cell Biochem*, **80**(1), 104-14 (2000).
- 166) Fukumura, D., Gohongi, T., Kadambi, A., Izumi, Y., Ang, J., Yun, C. O., Buerk, D. G., Huang, P. L., Jain, R. K.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**(5), 2604-9 (2001).
- 167) Babaei, S., Teichert-Kuliszewski, K., Zhang, Q., Jones, N., Dumont, D. J., Stewart, D. J.: *Am J Pathol*, **162**(6), 1927-36 (2003).
- 168) Benjamin, L. E., Golijanin, D., Itin, A., Pode, D., Keshet, E.: *J Clin Invest*, **103**(2), 159-65 (1999).
- 169) Eriksson, A., Cao, R., Roy, J., Tritsarolis, K., Wahlestedt, C., Dissing, S., Thyberg, J., Cao, Y.: *Circulation*, **107**(11), 1532-8 (2003).
- 170) Ehrbar, M., Djonov, V. G., Schnell, C., Tschanz, S. A., Martiny-Baron, G., Schenk, U., Wood, J., Burri, P. H., Hubbell, J. A., Zisch, A. H.: *Circ Res*, **94**(8), 1124-32 (2004).
- 171) Richardson, T. P., Peters, M. C., Ennett, A. B., Mooney, D. J.: *Nat Biotechnol*, **19**(11), 1029-34 (2001).
- 172) Gruchala, M., Roy, H., Bhardwaj, S., Yla-Herttuala, S.: *Curr Pharm Des*, **10**(4), 407-23 (2004).
- 173) Simons, M., Post, M.: *Angiogenesis*. Saunders. Philadelphia, 2003.
- 174) Post, M. J., Laham, R., Sellke, F. W., Simons, M.: *Cardiovasc Res*, **49**(3), 522-31 (2001).
- 175) Laham, R. J., Rezaee, M., Post, M., Sellke, F. W., Braeckman, R. A., Hung, D., Simons, M.: *Drug Metab Dispos*, **27**(7), 821-6 (1999).
- 176) von Degenfeld, G., Raake, P., Kupatt, C., Leberer, C., Hinkel, R., Gildehaus, F. J., Munzing, W., Kranz, A., Waltenberger, J., Simoes, M., Schwaiger, M., Thein, E., Boekstegers, P.: *J Am Coll Cardiol*, **42**(6), 1120-8 (2003).
- 177) Laham, R. J., Post, M., Rezaee, M., Donnell-Fink, L., Wykrzykowska, J. J., Lee, S. U., Baim, D. S., Sellke, F. W.: *Drug Metab Dispos*, **33**(8), 1101-7 (2005).
- 178) Pelisek, J., Fuchs, A., Engelmann, M. G., Shimizu, M., Golda, A., Mekkaoui, C., Rol-

- land, P. H., Nikol, S.: *Endothelium*, **10**(4-5), 247-55 (2003).
- 179) Bhardwaj, S., Roy, H., Gruchala, M., Viita, H., Kholova, I., Kokina, I., Achen, M. G., Stacker, S. A., Hedman, M., Alitalo, K., Yla-Herttuala, S.: *Hum Gene Ther*, **14**(15), 1451-62 (2003).
- 180) Jiang, H., Zhang, T., Sun, X.: *J Surg Res*, **126**(1), 48-54 (2005).
- 181) Kornowski, R., Leon, M. B., Fuchs, S., Vodovotz, Y., Flynn, M. A., Gordon, D. A., Pierre, A., Kovetski, I., Keiser, J. A., Epstein, S. E.: *J Am Coll Cardiol*, **35**(4), 1031-9 (2000).
- 182) Lederman, R. J., Guttman, M. A., Peters, D. C., Thompson, R. B., Sorger, J. M., Dick, A. J., Raman, V. K., McVeigh, E. R.: *Circulation*, **105**(11), 1282-4 (2002).
- 183) Askari, A., Unzek, S., Goldman, C. K., Ellis, S. G., Thomas, J. D., DiCorleto, P. E., Topol, E. J., Penn, M. S.: *J Am Coll Cardiol*, **43**(10), 1908-14 (2004).
- 184) Edelberg, J. M., Tang, L., Hattori, K., Lyden, D., Rafii, S.: *Circ Res*, **90**(10), E89-93 (2002).
- 185) Rafii, S., Lyden, D.: *Nat Med*, **9**(6), 702-12 (2003).
- 186) Tang, Y. L., Tang, Y., Zhang, Y. C., Qian, K., Shen, L., Phillips, M. I.: *J Am Coll Cardiol*, **46**(7), 1339-50 (2005).
- 187) Dzau, V. J., Gnechchi, M., Pachori, A. S.: *J Am Coll Cardiol*, **46**(7), 1351-3 (2005).
- 188) Mangi, A. A., Noiseux, N., Kong, D., He, H., Rezvani, M., Ingwall, J. S., Dzau, V. J.: *Nat Med*, **9**(9), 1195-201 (2003).
- 189) Gnechchi, M., He, H., Liang, O. D., Melo, L. G., Morello, F., Mu, H., Noiseux, N., Zhang, L., Pratt, R. E., Ingwall, J. S., Dzau, V. J.: *Nat Med*, **11**(4), 367-8 (2005).
- 190) Matsumoto, R., Omura, T., Yoshiyama, M., Hayashi, T., Inamoto, S., Koh, K. R., Ohta, K., Izumi, Y., Nakamura, Y., Akioka, K., Kitaura, Y., Takeuchi, K., Yoshikawa, J.: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **25**(6), 1168-73 (2005).
- 191) Miyagawa, S., Sawa, Y., Taketani, S., Kawaguchi, N., Nakamura, T., Matsuura, N., Matsuda, H.: *Circulation*, **105**(21), 2556-61 (2002).
- 192) Moore, M. A., Hattori, K., Heissig, B., Shieh, J. H., Dias, S., Crystal, R. G., Rafii, S.: *Ann N Y Acad Sci*, **938**, 36-45; discussion 45-7 (2001).
- 193) Hattori, K., Dias, S., Heissig, B., Hackett, N. R., Lyden, D., Tateno, M., Hicklin, D. J., Zhu, Z., Witte, L., Crystal, R. G., Moore, M. A., Rafii, S.: *J Exp Med*, **193**(9), 1005-14 (2001).
- 194) Norol, F., Merlet, P., Isnard, R., Sebillon, P., Bonnet, N., Cailliot, C., Carrion, C., Ribeiro, M., Charlotte, F., Pradeau, P., Mayol, J. F., Peinnequin, A., Drouet, M., Safsafi, K., Vernant, J. P., Herodin, F.: *Blood*, **102**(13), 4361-8 (2003).
- 195) Ohtsuka, M., Takano, H., Zou, Y., Toko, H., Akazawa, H., Qin, Y., Suzuki, M., Hasegawa, H., Nakaya, H., Komuro, I.: *Faseb J*, **18**(7), 851-3 (2004).
- 196) Takahashi, T., Kalka, C., Masuda, H., Chen, D., Silver, M., Kearney, M., Magner, M., Isner, J. M., Asahara, T.: *Nat Med*, **5**(4), 434-8 (1999).
- 197) Maekawa, Y., Anzai, T., Yoshikawa, T., Sugano, Y., Mahara, K., Kohno, T., Takahashi, T., Ogawa, S.: *J Am Coll Cardiol*, **44**(7), 1510-20 (2004).
- 198) Lew, W. Y.: *J Am Coll Cardiol*, **44**(7), 1521-2 (2004).
- 199) Heeschen, C., Aicher, A., Lehmann, R., Fichtlscherer, S., Vasa, M., Urbich, C., Mildner-Rihm, C., Martin, H., Zeiher, A. M., Dimmeler, S.: *Blood*, **102**(4), 1340-6 (2003).
- 200) Bahlmann, F. H., De Groot, K., Spandau, J. M., Landry, A. L., Hertel, B., Duckert, T., Boehm, S. M., Menne, J., Haller, H., Fliser, D.: *Blood*, **103**(3), 921-6 (2004).
- 201) Llevadot, J., Murasawa, S., Kureishi, Y., Uchida, S., Masuda, H., Kawamoto, A., Walsh, K., Isner, J. M., Asahara, T.: *J Clin Invest*, **108**(3), 399-405 (2001).
- 202) Vasa, M., Fichtlscherer, S., Adler, K., Aicher, A., Martin, H., Zeiher, A. M., Dimmeler, S.: *Circulation*, **103**(24), 2885-90 (2001).
- 203) Dimmeler, S., Aicher, A., Vasa, M., Mildner-Rihm, C., Adler, K., Tiemann, M., Rutten, H., Fichtlscherer, S., Martin, H., Zeiher, A. M.: *J Clin Invest*, **108**(3), 391-7 (2001).
- 204) Assmus, B., Urbich, C., Aicher, A., Hofmann, W. K., Haendeler, J., Rossig, L., Spyridopoulos, I., Zeiher, A. M., Dimmeler, S.: *Circ Res*, **92**(9), 1049-55 (2003).

- 205) Strehlow, K., Werner, N., Berweiler, J., Link, A., Dirnagl, U., Priller, J., Laufs, K., Ghaeni, L., Milosevic, M., Bohm, M., Nickenig, G.: *Circulation*, **107**(24), 3059-65 (2003).
- 206) Iwakura, A., Luedemann, C., Shastry, S., Hanley, A., Kearney, M., Aikawa, R., Isner, J. M., Asahara, T., Losordo, D. W.: *Circulation*, **108**(25), 3115-21 (2003).
- 207) Aicher, A., Heeschen, C., Mildner-Rihm, C., Urbich, C., Ihling, C., Technau-Ihling, K., Zeiher, A. M., Dimmeler, S.: *Nat Med*, **9**(11), 1370-6 (2003).
- 208) Sola, F., Gualandris, A., Belleri, M., Giuliani, R., Coltrini, D., Bastaki, M., Tosatti, M. P., Bonardi, F., Vecchi, A., Fioretti, F., Ciomei, M., Grandi, M., Mantovani, A., Presta, M.: *Angiogenesis*, **1**(1), 102-116 (1997).
- 209) Ozawa, C. R., Banfi, A., Glazer, N. L., Thurston, G., Springer, M. L., Kraft, P. E., McDonald, D. M., Blau, H. M.: *J Clin Invest*, **113**(4), 516-27 (2004).
- 210) Makino, Y., Cao, R., Svensson, K., Bertilsson, G., Asman, M., Tanaka, H., Cao, Y., Berkenstam, A., Poellinger, L.: *Nature*, **414** (6863), 550-4 (2001).
- 211) Panchal, V. R., Rehman, J., Nguyen, A. T., Brown, J. W., Turrentine, M. W., Mahomed, Y., March, K. L.: *J Am Coll Cardiol*, **43**(8), 1383-7 (2004).
- 212) Lin, T. N., Kim, G. M., Chen, J. J., Cheung, W. M., He, Y. Y., Hsu, C. Y.: *Stroke*, **34**(1), 177-86 (2003).
- 213) Zhang, Y. W., Su, Y., Volpert, O. V., Vande Woude, G. F.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**(22), 12718-23 (2003).
- 214) Rutanen, J., Rissanen, T. T., Markkanen, J. E., Gruchala, M., Silvennoinen, P., Kivela, A., Hedman, A., Hedman, M., Heikura, T., Orden, M. R., Stacker, S. A., Achen, M. G., Hartikainen, J., Yla-Herttuala, S.: *Circulation*, **109**(8), 1029-35 (2004).
- 215) Wickham, T. J.: *Gene Ther*, **7**(2), 110-4 (2000).
- 216) Armeanu, S., Pelisek, J., Krausz, E., Fuchs, A., Groth, D., Curth, R., Keil, O., Quilici, J., Rolland, P. H., Reszka, R., Nikol, S.: *Mol Ther*, **1**(4), 366-75 (2000).
- 217) Gruchala, M., Bhardwaj, S., Pajusola, K., Roy, H., Rissanen, T. T., Kokina, I., Kholova, I., Markkanen, J. E., Rutanen, J., Heikura, T., Alitalo, K., Bueler, H., Yla-Herttuala, S.: *J Gene Med*, **6**(5), 545-54 (2004).
- 218) Jacobi, J., Tam, B. Y., Sundram, U., von Degenfeld, G., Blau, H. M., Kuo, C. J., Cooke, J. P.: *Gene Ther*, **11**(3), 302-9 (2004).
- 219) Liu, F., Song, Y., Liu, D.: *Gene Ther*, **6**(7), 1258-66 (1999).
- 220) Epstein, S. E., Kornowski, R., Fuchs, S., Dvorak, H. F.: *Circulation*, **104**(1), 115-9 (2001).
- 221) Folkman, J.: *Semin Oncol*, **29**(6 Suppl 16), 15-8 (2002).
- 222) Witmer, A. N., Vrensen, G. F., Van Noorden, C. J., Schlingemann, R. O.: *Prog Retin Eye Res*, **22**(1), 1-29 (2003).
- 223) Celletti, F. L., Waugh, J. M., Amabile, P. G., Brendolan, A., Hilfiker, P. R., Dake, M. D.: *Nat Med*, **7**(4), 425-9 (2001).
- 224) Moulton, K. S., Heller, E., Konerding, M. A., Flynn, E., Palinski, W., Folkman, J.: *Circulation*, **99**(13), 1726-32 (1999).
- 225) Post, M. J., Laham, R. J., Kuntz, R. E., Novicki, D., Simons, M.: *Clin Cardiol*, **25**(6), 271-8 (2002).
- 226) McMahan, J. M., Wells, K. E., Bamfo, J. E., Cartwright, M. A., Wells, D. J.: *Gene Ther*, **5** (9), 1283-90 (1998).
- 227) Schwarz, E. R., Speakman, M. T., Patterson, M., Hale, S. S., Isner, J. M., Kedes, L. H., Kloner, R. A.: *J Am Coll Cardiol*, **35**(5), 1323-30 (2000).
- 228) Dor, Y., Djonov, V., Keshet, E.: *Ann N Y Acad Sci*, **995**, 208-16 (2003).

解説

ICH Q9 品質リスクマネジメント —議論経過の解説—

檜山 行雄

厚生労働省 ICHQ9 トピックリーダー
国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

■1. はじめに

リスクに対応しようとする行為は、人および組織の行動において一般的に見られる。誰に対する、どのようなリスクを対象にするか（リスクを定義すること）により、現れる行動は全く異なったものとなる。例えば、サービス業において、“顧客の不満足”をリスクと捕らえ、業務の有り方、組織のあり方にリスクマネジメントを適用すれば、おそらくは、部門間の連携を十分とること、当該サービスにかかわる部門の数を減らしたりする工夫をすることであろう。一方、同じサービス業であっても、顧客の不満足はさておき、単に“仕事の複雑化”を主なリスクと捉えて行動すれば、部門間の連携どころか、縦割りの組織であっても、内部的には全く不自由を感じない状況となるだろう。優良企業といわれるほとんどすべての企業経営の基礎は体系的なリスクマネジメントであると言われている。一方、リスクをあやまって捉え、非効率な運営をしている業務体系は日常、あちこちで見受けられるのではないか。

さて、医薬品の品質保証の基礎は科学とリスクマネジメントであるとの認識から、医薬品規制国際調和会議(ICH)において品質リスクマネジメント(ICHコード:Q9)を2003年より新トピックとして取り上げた。医薬品の製品ライフサイクルを通した、品質リスクに関する効果的で一貫した意思決定のためのリスクマネジメントの原則と手法を提供することを目的とし、官民の品質関係の業務及び方針の設定の基礎となるガイドライン作成を目指し、2年間の優れたチームワークの結果、2005年11月に最終のガイドラインが発行された¹⁾。

本解説ではICHの議論の経過、ガイドラインの骨子及び適用例を示し、品質リスクマネジメントの理解の一助としたい。

■2. ICHにおける品質リスクマネジメントの議論経緯

Q9 関連会議の時間経緯を以下に示す。

- 2003年7月、ブラッセル会議 GMPワークショップ
- 2003年11月、大阪会議 運営会議にてコンセプトペーパー承認
- 2004年3月、ロンドン臨時会議 第一回EWG
- 2004年6月、ワシントン会議 第二回EWG
- 2004年11月、横浜会議 第三回EWG Step 2文書(案)完成
- 2005年3月22日、Step 2文書を運営会議にて承認
- 2005年7月1日、パブリックコメント開始(日本)
- 2005年11月、シカゴ会議 第四回EWG Step 4文書完成、運営会議にて承認

2.1 ベルギー品質関連国際専門家会議(2003年7月)

米国FDAの呼びかけで、GMP(Good Manufacturing Practices)ワークショップが開催され、医薬品品質保証の現状と将来のあるべき姿を考え、具体的に国際調和としてのガイドラインとして何が必要であるのかが議論された。

FDAは、2002年8月に21世紀GMP運動を開始している。FDAの問題意識には、①GMPは過去30年にわたり成功をおさめてきたが、規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法に導入されにくい状況を作っているのではないかと、②新薬審査、変更審査の行政手続きにメリハリが少なく資源の無駄使いをしているのではないかなどが含まれる。

会議では、まず、企業団体、行政代表が現状認識・提案を行った。日本の行政代表は、改正薬事法下における品質関連規制の概説と研究班報告²⁾を基礎にした、経営者責任、技術移転などの新しい項目を取り込んだ品質保証の再構築を提案した。企業側は“品質システム”のトピック化を強く求めた。しかし、“品質システム”を議論する前提となる複数の課題を解決しなければ実のある議論とはならないとの認識が多数を占めた。

会議は“科学とリスク管理の基づいた医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な調和された品質保証体系：A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science”とのビジョンを採択した。これに基づき製剤開発（Q8：Pharmaceutical Development）とリスクマネジメント（Risk Management）を新たなトピックにとりあげることとを合意し、段階的にビジョン達成をめざすこととなった。つまり、“品質システム”の基礎となるQ8とQ9を先に片付けようとの合意ができた。

2.2 大阪品質関連国際専門家会議（2003年11月）

ICH6大阪会議開催に合わせ、専門家会議が開催された。リスクマネジメントのコンセプトペーパーには“リスクマネジメントの手法は完成度の高い手法で、医薬品品質以外の分野においてはよく使われている。一方、医薬品の品質分野においては一貫したリスクマネジメントは行われていないため、医薬品の供給不足、不良医薬品の流通、不必要な回収、製薬企業・規制当局内での資源不足が深刻な問題となっている。本ガイドライン作成における課題として「品質、リスク、リスクマネジメント」などの用語の共通理解をすること、品質・患者への影響にリスクマネジメントをどう応用するかの哲学を構築すること、その哲学をいかに運営していくか、リスクマネジメントと法制度の関係の明確化、リスクマネジメントの専門家グループと製剤開発の専門家グループとの連携体制”が採用された。この段階においては、会議参加者の多くが、リスク、リスクマネジメントの概念に対する理解を十分持ち合わせてはいな

い状況であった。又、誰に対するリスクを議論するのかの共通認識が当初薄く、一部の参加者は自らへ対するリスク、つまり企業・行政へ対するリスクを話題に載せる場面が多く見られた。一見、このような議論は無駄のように見えるが、相互理解を進める上で、Q9のゴールを決めていく上で重要な議論となった。

2.3 ロンドン品質関連国際専門家会議（2004年3月）

専門家会議メンバーの中にはリスクマネジメントの専門家が少数であったため、複数のコンサルタントによる講義を受け、リスクマネジメントの一般論を学んだ。

品質におけるリスクマネジメントの適応範囲の議論を行った上、用語定義の第一次案をまとめ、さらにガイドラインの目次案をまとめ次回6月のワシントン会議までにガイドラインの一次案を議論することとなった。専門家会議メンバーだけで本ガイドラインの方向を決めるべきでないとの意見が出され、支持された。外部からの意見を積極的に求めるため、ICHとしては例外的に目次案を公表することとなった。この方針に基づき、各極のチャンネルを通じ意見募集をし、日本PDA製薬学会からも貴重なご意見を頂戴した。

2.4 2004年3月の品質関連国際専門家会議から次回会議までの活動

ロンドン品質関連国際専門家会議でまとめられたQ9ガイドラインの構成および用語定義案を専門家会議メンバー以外に公表し、意見募集を行なった。寄せられた意見・質問の主なものは

①適用範囲が多岐にわたるため、ガイドラインの目的がはっきりしない。

②①の状態であると、実効の伴わないガイドラインになるのではないかと。

③リスクの定義を狭くした理由は何ゆえか？

つまりISO/IEC Guide 51の定義（Combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm（“危害が発生する可能性およびその危害が生じた場合の重篤度の組み合わせ”）を採用し、“経営者によるリスクマネジメントISO/IEC 73：対象をharmではなくeventとする”より広い定義を採用をしなかったのはなぜか？

③の質問に対する専門家会議の立場は「広い定義にするとQ9で想定する“品質に関するリスク”（ほとんどがネガティブのevent）の視野が不必要に広がるおそれがあるためGuide51の定義を採用する。」である。

Q9の専門家会議における“Q9では新規の規制を導入

しない”との暗黙の方針を貫き、要件となる部分は全く無い①、②の懸念は当然のものである。この方針は、以下に示す製薬企業および規制側の目論見の相違に起因しているものと思われた。

企業側 欧米に現存する製造法に係わる変更手続きの煩雑さは必要以上の資源を官民ともに浪費させており、リスクマネジメントの要件化より煩雑な手続きは排除することを合意したい。一方、リスクマネジメントの要件化のみであれば、規制強化だけでなんの進歩ももたらさない。

規制側 リスクマネジメントの適用は官民ともに行なうべきである。企業の自主的な採用は望ましい姿ではある。しかし、一部ではかならず、悪用が出てくるため、例えば自主的なリスクマネジメントの適用のみから安易に変更手続きの簡素化は約束できない。

相互認証のため、行政内におけるリスクマネジメントに基づく品質システムは必須になるのではないかと。

ロンドンの会議後、各項目に対応する本文案を持ち寄り version 1 を作成した。各項目の持ちよりであることと、リスクマネジメントの適用事例が具体的に入っていたため 27 ページにわたる長いものであった。この間、専門家グループの一部は ISO 等の各基準のリスクマネジメント規格の比較、リスクマネジメント手法の説明資料収集および適用事例の収集を行なった。日本においては、専門家会議メンバーの教育のため、専門家のセミナー、リスクマネジメントを採用している産業からのセミナーを企画した。

2.5 ワシントン品質関連国際専門家会議 (2004 年 6 月)

本会議では①各項目間の調整、②全体の構成、③重要課題の議論が行われ、Version 2 の作成が行なわれた。リスクマネジメント手法の説明をどの程度行なうか、事例をどこにどの程度入れるか、および項目間の調整および全体の構成の中心議論であった。本質的な議論としては企業・行政の目論見にまつわる意見が様々な事例について交換された。意見交換の結果“Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないと同時に規制緩和を約束するものでもない。Q9 は医薬品品質分野においてリスクマネジメントの導入の土台作りである。”との了解が出来上がった。その他、製剤開発 (Q8) ガイドラインとの連携をどうとるかが二つのチーム間でたびたび協議が行われた。その結果、リスクマネジメントの適用の具体例は両方のガイドラインから除くこととし、それに代わり、企業活動への組み込みが可能な領域・機会例を Q9 に箇条書きとして述べることとなった。

ワシントン会議後 Version 2 に対するコメントが集められた。主なコメントは①コンセプトペーパーで約束された設問のほとんどが曖昧にされている。② Q8 との連携が Q8 ドラフトからも Q9 ドラフトからも読み取れない。リスクマネジメントと製造科学との繋がりがわからない。③ Q9 をもし“ハイレベルの core document”にとどめるのであれば、教育トレーニング資料が無ければガイドラインとして機能しない。④このガイドラインには新しい規制を導入するのではとの懸念がある一方、恩恵が全く見通せない、などであった。

Q9 専門家電話会議 (2004 年 9 月) では Version 2 への重要コメントを踏まえ次回の横浜会議までに以下の作業をし、Version 3 を作成することが決定された。上記①に対しそれぞれの担当がコンセプトペーパーの設問に対応するガイド内容を書き加える作業を行なうこと。②に対しては Q9 に製造科学を機会例として書き込むに留まらず、Q8 に、リスクマネジメントの概念に基づく記述をし、製剤開発、プロセス設計においてリスクマネジメントを如何に使うべきかの理解を進めること。③教育トレーニング資料は STEP 2 到達後に作成すること。④に対しては“Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないと同時に規制緩和を約束するものでもない。Q9 は医薬品品質分野においてリスク管理の導入の土台作りである。”ことが明白となるように文書に取り込むこと。

2.6 横浜品質関連国際専門家会議 (2004 年 11 月)

本会議では、①コンセプトペーパーの設問に対応するガイド内容を各章間で調整を図った。② Q8 専門家会議へは、リスクマネジメントの概念に基づく記述の提案を行い、その一部が Q8 ガイドラインに採択され、当該ガイドラインは STEP 2 へ到達した。③教育トレーニング資料は STEP 2 後に作成することを確認した。④“Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないこと”をガイドラインに明記した。⑤多数提案されていた Q9 の原則を以下の二つに絞り込んだ。

The evaluation of the risk to quality should ultimately link back to the protection of the patient

The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk and be based on scientific knowledge.

これらの議論を受け Version 4 が 12 月始めにまとめられた。

2005 年 2 月の電話会議においてドラフト version 6 が作成されステップ 2 に至った。

ここまで、リスクの受容レベルを当ガイドラインで決めるべきであるとのコメントが繰り返し寄せられた。これに対する専門家会議の対応は「受容レベルはリスクの科学的評価から導出されるものではなく、社会の受容性のみ係わってくる。したがって、個別のガイドラインで取り扱われるべきもので、原則を決める Q9 では取り扱える性質のものではない。」としてきた。

2.7 シカゴ品質関連国際専門家会議 (2005年11月)

各極へ寄せられたステップ2文書への主な意見を整理、検討し、最終文書を完成させた。主な意見と専門家会議の対応を以下に示す。

「正式なリスクマネジメント」と「略式のリスクマネジメント」という表記が使用されているが、両者はどのように異なるのか明記する必要がある。特に両者を使い分けする必要はないのではないか。→コメントを受け入れ、本文を修正した。

「継続的改善の図」について、その内容の解説と矢印の意味を解説の中で説明すべきである。→当該図は議論の過程で有用ではあったが、Q10がトピックとして採用された事情を考慮し削除することとする。

「(ハザードとリスクの)検出の可能性」は定義しておくべきである。→コメントを受け入れ定義した。

リスクマネジメントの原則に記述されている科学的知見は主にリスク評価がそれに基づかれるべきで、労力、形式、文書化が科学的知見に基づくべきとの記述は誤りではないか。→コメントに従い、本文を修正した。

「意思決定者」、「リーダー」の定義を明確にするか、本文をより明確にすべきである。→コメントを受け入れ、本文を修正、「意思決定者」の定義を行った。

新しいツールが開発され現リストが時代遅れになるので、ツールのリストは付属書へ移すべきである。→コメントを受け入れた。

以上のように、リスクマネジメントの専門家でない代表が集まり、当初のコンセプトペーパーにある課題を2年という短期間でまとめガイドラインとして完成できたのは、ライター(米国研究製薬協会のGuyer氏、FDAのClaycamp氏)、メンバーのチームワークの賜物である。

■3. 品質リスクマネジメント (Quality Risk Management QRM) ガイドラインの骨子 (最終ステップ4文書)

文書全体の構成は以下のとおり。ステップ2文書との構成上の違いはリスクマネジメント手法を本文から付属書

としたことである。

1. 序文
2. 適用範囲
3. QRMの原則
4. 一般的なQRMのプロセス
5. リスクマネジメントの手順
6. QRMの医薬品業界及び規制当局における活動への統合
7. 定義
8. 参考文献

付属書I (リスクマネジメント手法とツール)

付属書II (QRMの見込まれる適用)

以下章ごとの骨子を示す。

3.1 序文

医薬品業界ではQRMが十分に貢献していないこと、品質システムが重要であり、QRMがその重要な構成要素であることが認識されている。一方各々のステークホルダーにより潜在リスクが異なり、危害の認識や捕え方も異なることがあげられる。本ガイドラインへの期待としては系統的なQRMの適用手法を提供すること、独立しているが、ICHの他の品質ガイドラインを基盤または情報資料として支持する文書として役立つことがあげられる。企業では情報に基づいた意思決定を容易にし、規制当局に企業のリスク対応能力を保証し、薬事規制のレベルおよび範囲に好ましい影響を与えることが期待される。

3.2 適用範囲

現行の規制要件を超えた、新たな要件の創出は意図されないこと、運用においては、正式(認知されたツールまたは内部規定)および略式(経験的なツールまたは内部規定)の手法が許容されること、及び遵守すべき規制要件、企業と規制当局間のコミュニケーションはこのガイドラインの発行により何ら変わらないことが明記されている。

具体的な適用範囲としては原料、溶剤、添加剤、包装および表示材料を含み、医薬品原薬、製剤、生物起源由来医薬品、及びバイオテクノロジー応用医薬品における開発、製造、配送、査察、承認申請/審査といったライフサイクルにわたる医薬品品質のあらゆる側面とされている。

3.3 品質リスクマネジメントの原則

品質リスクの評価は科学的知見に基づき、最終的に患者保護に帰結すること及びQRMの過程における資源配分はリスクの程度に相応するべきであることの二つの原則が上げられている。

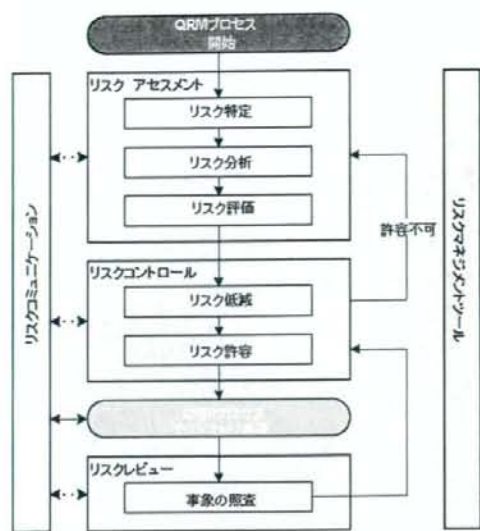


図1 一般的な品質リスクマネジメントのプロセス

3.4 一般的な品質リスクマネジメントのプロセス

品質リスクマネジメントとは、医薬品のライフサイクルにわたる品質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だったプロセスであるとされている。図1に示す品質リスクマネジメントの一つのモデルが示されている。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が、頑健なプロセスでは、これら全ての要素が妥当なレベルの詳細さで検討されるべきとしている。

3.4.1 責任

QRMの遂行にはQRMに精通した者、適切な分野（QA、営業開発、技術、薬制、製造作業、営業、法務、統計、治験）の専門家からなる学際的なチームによることが望まれる。

又意思決定者はQRMを組織・部門間で調整、QRMプロセス定義・開発・照査、および適切な資源投入の義務を負うとしている。

3.4.2 品質リスクマネジメントプロセスの開始

QRMプロセスの開始にあたり、以下のステップが考えられる。

何がリスクかを定義する

背景情報・データを収集する

リーダー、投入資源を明確にする

実施計画・成果物、および意思決定の適切なレベルを明確にする

3.4.3 リスクアセスメント

「リスク特定」、「リスク分析」、「リスク評価」から構成され、リスクマネジメントプロセスの中での意思決定を支持する情報を整理して組み立てる系統だったプロセスである。

以下の質問が多くの場合助けとなる。

うまくいかないかもしれないのは何か？

うまくいかない可能性はどれくらいか？

うまくいかなかった場合、結果（重篤性）は？

3.4.4 リスクコントロール

「リスク低減」、「リスク受容」の意思決定を含む。リスクマネジメントにおける決定を実施する行動（ISO Guide73）である。この段階では以下の質問に焦点をあてる。

リスクは受容レベルを超えているか？

リスクの低減、除去に何が出来るか？

利益、リスク、資源のバランスの程度は？

リスクコントロールの結果、新たなリスクは発生しないか？

3.4.5 リスクコミュニケーション

リスクおよびリスクマネジメントの情報を、意思決定者および他のステークホルダーの間で共有すること。

情報にはリスクの存在の有無、本質、形態、発生の可能性、重篤性、受容可能性、対応、検出可能性、その他の側面がふくまれる。

3.4.6 リスクレビュー

新しい知見や経験を考慮に入れ、リスクマネジメントプロセスのアウトプット/結果を照査・監視する過程である。

これには、計画されたもの（製品品質照査、査察、監査、変更管理など）、偶発的のもの（不良調査で判明した根本原因、回収など）がある。

3.5 リスクマネジメントの手法

QRMは科学的かつ実用的な意思決定の手助けとなる。

例えば経験的なツールまたは内部規定による（非公式な手法とよばれる）

観察、傾向、その他の情報の集積により苦情、品質欠陥、逸脱、資源配分は可能であろう。

認知されたツールまたはSOPのような内部規定を用いることもできる。

付属書にある手法は状況により適用する。又複数のツールの使用も可能である。

リスクマネジメント適用の厳格性、公式性は問題の複雑

さ、リスクの重大性を反映させるべきである。

3.6 QRMの医薬品業界および規制当局における活動への統合

品質システムに組み込めば、科学に基づいた現実に即した意思決定を可能にする業事規制を未然に避けるためのものではない。

しかし、規制当局に企業のリスク対応能力を保証し、業事規制のレベルおよび範囲に好ましい影響を与える。

資源の有効利用を促進する。

業界および規制当局での教育が必要である。

現在の活動への統合が必要である。(詳細は付属書を参照) 規制当局の決定は地域ごとが基本である。

行政当局間の一貫した意思決定を促進する。

3.7 定義

意思決定者、検出可能性、危害、ハザード、製品ライフサイクル、品質、品質リスクマネジメント、品質システム、要求事項、リスク、リスク受容、リスク分析、リスクアセスメント、リスクコミュニケーション、リスクコントロール、リスク評価、リスク特定、リスクマネジメント、リスクの低減、リスクレビュー、重大性、ステークホルダー、傾向

3.8 参考文献

付属書 I : リスクマネジメント手法とツール

基本的なツールの総括と参照

参照では特定のツールの情報

完全なリストではない

全ての状況に適用できるツールは存在しない

I.1 リスクマネジメントを促進する基本手法

フローチャート、チェックシート、工程マップ、特性要因図

I.2 故障モード影響解析 (FMEA)

I.3 故障モード影響致命度解析 (FMECA)

I.4 故障の木解析 (FTA)

I.5 ハザード分析と重要管理点管理 (HACCP)

I.6 ハザードと操作性解析 (HAZOP)

I.7 第一次ハザード解析 (PHA)

I.8 リスクランキングとフィルタリング

I.9 支援統計ツール

管理図など(受容管理図、算術平均および管理限界を有する管理図、累積図、シューハート管理図、重み付き移動平均)、実験計画法、ヒストグラム、バラート図、工程能力分析

付属書 II : 品質リスクマネジメントの実践機会

完全なリストではないものの製薬業界および規制当局で QRM を適用できる機会の以下のような例示がある。

ただし、現行の規制要件外の新たな期待事項を付加するものではないとされている。

II.1 品質マネジメントにおける QRM

文書化、訓練および教育、品質欠陥、監査/査察、定期的なレビュー、変更マネジメント/変更管理、継続的改善

II.2 規制当局の作業の要素としての QRM

査察業務・審査業務

II.3 開発における QRM

II.4 施設/装置/ユーティリティの QRM

施設および設備の設計、施設の衛生についての側面、施設/装置/ユーティリティの適格性確認、設備の洗浄および環境管理、キャリブレーションと予防保全、コンピュータシステムおよびコンピュータ制御装置

II.5 原材料の管理における QRM

原材料供給業者と受託製造業者の査定や評価、出発原料、保管/物流/配送条件

II.6 製造における QRM

バリデーション、工程内サンプリングと工程内検査、製品計画

II.7 試験検査室の管理および安定性試験における QRM

規格外試験結果、リテスト期間/有効期限

II.8 包装および表示における QRM

包装設計、容器による密閉方式の選択、ラベルの管理

■4. 製剤・工程開発から製造・品質管理にいたるリスクマネジメント事例

製剤・工程開発から製造・品質管理にいたるリスクマネジメントを取り上げリスクマネジメントのプロセスの理解の一助とした。

研究開発において行われる基礎データ収集、製品設計、プロセス設計、評価法設計を理化学試験、臨床試験、科学的判断に基づき行われる開発はリスクアセスメント段階と捉えられ、開発段階で定められた製造プロセスに従い製造し、品質試験の結果により品質の恒常性を保証しようとする実生産はリスクコントロール段階ととらえることができる。製剤開発のガイドライン (Q8³⁾) ではこれらの過程で何をなすべきかの基本的事項が示されている。欧州製薬協の ICH Q8, Q9 メンバーらが作成したフローを図 2 に示す⁴⁾。

Q9 付属文書 II 3 開発におけるリスクマネジメントには、この段階においてリスクマネジメントの機会として以



図2 Pharmaceutical Development Approach

下の例示がされている。

- ①安定生産のための製剤設計及び製造工程設計過程全体
- ②幅広い物質物性(粒度分布, 水分含量, 流動特性など)について化合物特性や, ③製造法の選択や, 製造工程のパラメーターに関する深い知識取得
- ④原材料, 溶媒, 原薬の出発原料, 原薬, 賦形剤, 包装材料の重要特性の評価
- ⑤適切な規格や製造管理法を確立(製剤開発で得られた, 品質特性を持つ臨床使用における重要性に関する知見の活用と製造工程でその品質特性を管理する技量)
- ⑥品質特性の変動(製品・材料の不良, 製造不良)の抑制
スケールアップや技術移転時に関連して必要な追加検討項目(生物学的同等性, 安定性など)の評価
- ⑦デザインスペース(Q8)の有効活用

このようにQ9の付属文書では主に技術的な領域での適用を推奨している。

一方, Q8ガイドラインの目的には“(申請書の)製剤開発の経緯の項において, 製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。製剤開発の経緯の項は, 製造販売承認申請のためにまず作成されるが, 製品のライフサイクルを通じて新たな知識が得られた場合は, これを更新することができる。製剤開発の経緯の項は, 審査官及び査察官が製品と製造工程を総合的に理解できるように設けたものである。本ガイドラインには, 製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合, 規制当局が柔軟な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は, 提示した

関連の科学的知識のレベルによって決まる。”とある。

この部分では企業の行った製品設計・製造プロセスリスクアセスメント及び製造におけるリスクコントロールの重要点を申請書に記述すること(民から官へのリスクコミュニケーション)を求めている。さらに, 規制の適用の程度がリスクの程度, 特に知見に対する曖昧さに起因することをリスクマネジメントの原理に基づき踏み込んで述べている。

■おわりに

ICH Q9の専門家会議に参加し, リスクマネジメントを学び, 医薬品の品質保証をリスクマネジメントの流れに沿って再考する機会を与えられたことに大変感謝している。リスクマネジメントの各ステップを実際の業務体系あるいは, 個別の操作などにあてはめ, 考察してみることは, 業務体系などの強さ・弱さが見え大変有意義なことである。例えば, リスクマネジメントの体系そのものを一考してみる。当初, 特定出来なかったリスクに対しては, 一旦は, 無力ではある。しかし, リスクレビューを必ず行い, レビュー段階における検出感度を高めることにより, その無力さは回復可能である。このように考えると, 逸脱管理及び品質の定期検査の重要性を認識できるだろう。さらに, (危害の)検出可能性という概念は医薬品にとって特に重要性は高い。品質の不具合の検出機会は, ①製造工程管理・監視, ②規格試験, ③市場からのフィードバックに分類できるだろう。前2者は特定されたリスクにのみ有効と思われる。③段階では特定されたリスク以外にも理論的には検出可能かもしれないが, 検出可能性はほとんどゼロに近い。一部の専門家の中から, “日本で医薬品の品質問題は過去ほとんど無かった。”との発言が聞かれるが, はたしてそうだろうか。品質保証に携わるプロフェッショナルとしては, レビュー段階での感度が低いことから, リスクの想定が品質リスクマネジメントの鍵になることを強く認識しなければならない。

本解説ではICH品質リスクマネジメントガイドラインの作成経過とガイドラインの骨子を説明した。ICHQ9専門家会議有志により, 多岐にわたる分野の品質リスクマネジメントの教育資料が作成される。それらも参考にしつつ, 医薬品品質保証領域において企業, 行政を問わず, リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われることを希望する。

Q9ガイドライン自身から要件は創出されないが, 他の品質関連ガイドラインの実行あるいは行政方針の策定の基

礎となるような重要ガイドラインとなることが期待される。

参考文献

- 1) ICH Q9 ガイドライン, "Quality Risk Management", www.ich.org
- 2) 平成 14 年度厚生労働科学研究分担研究報告書 "医薬品の品質

管理システムのあり方及び有効的・効率的的手法に関する研究"

- 3) ICH Q8 ガイドライン "Pharmaceutical Development", www.ich.org
- 4) Chris Potter ら "Design Space and Regulatory Flexibility-A Way Forward EFPIA Team producing Mock P2 Document" AAPS workshop, Pharmaceutical Quality Assessment-A Science and Risk-Based CMC Approach in the 21st Century, October 5-7, 2005 North Bethesda, USA

第3節 品質リスクマネジメント(Q9)

1. はじめに

医薬品の品質保証の基礎は科学とリスクマネジメントであるとの認識から、ICHにおいて品質リスクマネジメント(Q9)が正式のトピックとして取り上げられて、2003年から検討が始められた。医薬品の製品ライフサイクルを通した、品質リスクに関する効果的で一貫した意思決定のためのリスクマネジメントの原則と手法を提供することを目的として、官民いずれにおいても品質関係の業務および方針の設定の基礎となるガイドラインの作成を目指した。このQ9ガイドラインは、2005年11月のシカゴでのICH会議において最終合意(ステップ4)に達した¹⁾。現在、わが国での通知に向けて作業中である。

本節では、ICHのQ9専門家会議(Q9-EWG)等における議論の経過、ガイドラインの骨子および適用例を示し、今後の品質リスクマネジメントの適用の展望を述べる。

2. ICHのQ9専門家会議および関連国際会議における品質リスクマネジメントの議論の経緯

- ・2003年7月、ICHブリュッセル会議
GMPワークショップ
- ・2003年11月、ICH大阪会議(ICH-6)
ICH運営委員会でQ9のコンセプトペーパーを承認(正式トピックに)
- ・2004年3月、ロンドン臨時会議(Q8, Q9)

第一回 Q9-EWG

- ・2004年6月、ICHワシントン会議

第二回 Q9-EWG

- ・2004年11月、ICH横浜会議

第三回 Q9-EWG

Step 2案完成

- ・2005年3月22日

Step 2案を運営委員会で承認

- ・2005年7月1日

パブリックコメント開始(日本)

- ・2005年11月、ICHシカゴ会議

第四回 Q9-EWG

Step 4文書完成、ICH運営委員会で承認

2.1 ブリュッセルでのGMPワークショップ(2003年7月)

FDAの呼びかけで、GMPワークショップが開催された。ここでは、医薬品品質保証の現状と将来のあるべき姿を考え、国際調和ガイドラインとして具体的に何が必要であるのかが議論された。

FDAは、これに先立つ2002年8月に新しい医薬品の品質管理戦略として“Pharmaceutical cGMPs for 21st Century : A Risk-Based Approach”のドラフトを公表し、「21世紀GMP運動」を開始している。FDAの問題意識には、①GMPは、過去30年にわたり成功をおさめてきたが、規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法に導入されにくい状況を作っているのではないかと、②新薬審査、変更審査の行政手続きにメリハリが少なく、資源の無駄使いをしているのではないかなどがある。

このワークショップでは、まず、製薬団体、規制当局の代表が現状認識を述べるとともに、今後に向けての提案を行った。厚生労働省代表は、改正薬事法下における日本の品質関連規制の概説を行うとともに、厚生労働科学研究班の報告²⁾を基礎にした、経営者責任、技術移転などの新しい項目を取り込んだ品質保証の再構築を提案した。

これに続く議論の結果、“科学とリスクマネジメントに基づいた医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質保証体系：A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science”とのビジョンが採択された。これに基づいて、ICHにおいて製剤開発(Pharmaceutical Development)とリスクマネジメント(Risk Management)を新たなトピックとして取り上げることで意見が一致し、段階的にビジョン達成を目指すこととなった。

2.2 大阪での非公式の専門家会議 (2003年11月)

この会議では、リスクマネジメントのコンセプトペーパーがまとめられた。その骨子には『リスクマネジメントの手法は完成度の高い手法で、医薬品品質以外の分野においてはよく使われている。一方、医薬品の品質分野においては一貫したリスクマネジメントが行われていないため、医薬品の供給不足、不良医薬品の流通、不必要な回収、製薬企業・規制当局内での資源不足が深刻な問題となっている。本ガイドライン作成における課題として、「品質、リスク、リスクマネジメント」などの用語の共通理解をすること、品質・患者への影響にリスクマネジメントをどう応用するかを構築すること、その哲学をいかに運営していくか、リスクマネジメントと法制度の関係の明確化、リスクマネジメントの専門家グループと製剤開発の専門家

グループとの連携体制。』
が採用された。

このコンセプトペーパーがICH運営委員会に提案され、検討の結果、リスクマネジメント(Q9)は製剤開発(Q8)とともにICHの正式トピックとして採択された。

2.3 国際薬剤師連合(FIP: International Federation of Pharmacist)品質関連 国際シンポジウム (2003年11月オランダ)

大阪での会議の翌週に開催されたこのシンポジウムの目的は、品質関連のICH新トピックス(Q8, Q9)について広く議論をしてもらい、課題となる点の洗い出しを行うことであった。(同様な会議が2003年4月に米国でも開催された。)参加者としては、行政側からは、EU, FDA, 厚生労働省, EU以外の東欧、アフリカからの方が、企業側からは、欧州、米国からの方が中心であった。ICHの専門家会議メンバーによる品質システム、製剤開発、リスクマネジメントの課題についての講演が1日かけて行われ、その後、それぞれのグループに分れて、意見交換と課題となる点の洗い出しを行った。まとめのメモ³⁾も公表されているが、特記に値する意見・課題は以下のとおりである。

- ① 医薬品の品質保証システムは、企業の自主性が最も重要であり、例えば、変更管理などの企業行動に対する行政の関与は必要最小限にすべきである。
- ② 現在、世界的に行政と企業の間には相互不信があるのではないか。これを解決するために、ICHなどの場で積極的なコミュニケーションを図るべきだ。この議論のベースはリスクマネジメントと科学である。

なお、審査の効率化のみならず、企業内、行政内のリスクコミュニケーションの手法として大きな意義をもつ、日本の承認申請におけるモジュー

ル2(品質資料概要)の重要性を筆者は訴えた。

2.4 ロンドンでの第一回 Q9 専門家会議 (2004年3月)

Q9 専門家会議メンバーの中にはリスクマネジメントの専門家が少数であったため、複数のコンサルタントによる講義を受け、リスクマネジメントの一般論を学んだ。

医薬品品質リスクマネジメントの議論では、品質におけるリスクマネジメントの適用範囲の議論を行った上で、用語の定義の第一次案をまとめた。さらに、ガイドラインの目次案をまとめ、次のワシントンでの会議でガイドラインの一次案を議論することとなった。外部からの意見を積極的に求めるため、ICHとしては例外的にこの目次案を公表することとなった。

2.5 第9回欧州アーデンハウスシンポジウム (2004年3月ロンドン)

ロンドンでの Q8, Q9 専門家会議の翌週、一部の専門家会議メンバーも参加し、主題を Process Understanding (製造) プロセスの理解) としてのシンポジウムが開催された。PAT (Process Analytical Technology) ガイドライン案を含めた FDA の現状説明、研究開発への PAT の貢献、PAT の実践、規格設定などの講演が行われるとともに、Q8, Q9 の新トピックも含め、主題としての Process Understanding について時間をかけて議論が行われた。この中で際立った論点を以下に列挙する³⁾。

- ① 医薬品の製造プロセスは、他の産業のそれと比較して遅れが目立つ。この理由には、規制の厳しさが妨げとなっていること、開発スピードが要求されるために本質的な“品質”が疎かになったことが考えられる。
- ② 製造工程管理の本質は変動を管理することである。今まで GMP では、逸脱管理の名の下

に設定した製造パラメータとの乖離による異常事態、異常値を起こす要因 (special cause) だけが追跡される傾向があったが、実際には special cause による逸脱はほとんどなく、通常の変動要因 (normal cause) に対する解析が疎か過ぎたのではないかと。

- ③ PAT 関連では、企業で様々な新しい分析技術を応用したデータ取りがここ1年で行われた。その結果、予想以上に今までのブラックボックスが理解され、きめ細かいプロセス管理法が次々に採用されつつある。
- ④ 承認規格でもって製造工程を管理する (管理できているとする) ような不条理が製薬企業では多く行われてきた。承認規格の意義・目的を国際的に議論し直す必要がある。
- ⑤ ICH で製剤開発、リスクマネジメントが取り上げられている。現在の CTD 様式の承認申請書にはこれらの結果を記載するのに適切な場所がない。モジュール2の活用の仕方を、現在日本だけが要求している方式に国際的にまとめるのがよいのではないかと。

2.6 ロンドンでの会議からワシントンでの会議までの活動

ロンドンでの Q9 専門家会議でまとめられたガイドラインの目次案および用語の定義案を公表し、意見募集を行った。寄せられた意見・質問の主なものは、次のとおりである。

- ① 適用範囲が多岐にわたるため、ガイドラインの目的がはっきりしない。
- ② ①の状態であると、実効の伴わないガイドラインになるのではないかと?
- ③ リスクの定義を狭くした理由は何故か?
つまり ISO/IEC Guide 51 の定義 (Combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm (“危害が発生する可能性およびその危害が生じた場合の重篤度の組

み合わせ”))を採用し、ISO/IEC Guide 73 “経営者によるリスクマネジメント”のより広い定義(対象を harm ではなく event とする)を採用をしなかったのは何故か？

③の質問に対する専門家会議の立場は、「広い定義にすると、Q9で想定する“品質に関するリスク”(ほとんどがネガティブの event)の視野が不必要に広がるおそれがあるため、Guide 51の定義を採用する。」である。

Q9 専門家会議における“Q9では新規の規制を導入しない”との暗黙の方針を貫き、ガイドラインには規制要件となるようなことは全く記載していないため、①、②の懸念は当然のものである。この方針は、以下に示す企業側と行政側の目論見の違いに起因しているものと思われる。

企業側：

欧米に現存する製造方法に係わる変更手続きの煩雑さは必要以上の資源を官民ともに浪費させており、リスクマネジメントを要件化することによって、煩雑な手続きを排除することを合意したい。リスクマネジメントの要件化のみであれば、規制強化だけでなんの進歩ももたらさない。

規制側：

リスクマネジメントの適用は官民ともに行うべきである。企業の自主的な採用は望ましい姿ではある。しかし、一部では必ず悪用が出てくるため、例えば、自主的なリスクマネジメントの適用のみから安易に変更手続きの簡素化は約束できない。

相互認証のため、行政内でもリスクマネジメントに基づく品質システムは必須になるのではないか。

ロンドンの会議後、分担して作成した各項目の案を持ち寄り、Q9のドラフト Ver. 1を作成した。このドラフト Ver. 1は、各項目の案の持ち寄りであることと、リスクマネジメントの適用事例が具体的に入っていたため、27ページにわたる長

いものとなった。次のワシントンでの会議までの間に、専門家会議メンバーの一部は、ISO等の各基準のリスクマネジメント規格の比較、リスクマネジメント手法の説明資料および適用事例の収集を行った。日本においては、専門家会議メンバーの教育のため、リスクマネジメントの専門家によるセミナー、リスクマネジメントを採用している産業によるセミナーを企画した。

2.7 ワシントンでの第二回 Q9 専門家会議 (2004年6月)

この会議では、①各項目間の調整、②全体の構成、③重要課題の議論が行われ、ドラフト Ver. 2の作成が行われた。リスクマネジメント手法の説明をどの程度行うか、事例をどこにどの程度入れるか、および項目間の調整と全体の構成が議論の中心であった。本質的な議論としては、企業側と行政側のQ9ガイドライン作成にあたっての目論見に関する意見が様々な事例について交換された。意見交換の結果、「Q9そのものは、新しい薬事規制を作るものでないと同時に、規制緩和を約束するものでもない。Q9は、医薬品品質分野にリスクマネジメントを導入するための土台作りである。」との了解ができ上がった。この他、Q8(製剤開発)ガイドラインとの連携をどうとるかについてQ8とQ9の2つの専門家会議の間でたびたび議論が行われた。その結果、リスクマネジメントの適用の具体例は両方のガイドラインから除くこととし、それに代わって、企業活動への組み込みが可能な領域・機会の例をQ9に箇条書きとして記載することとなった。

ワシントンでの会議後、ドラフト Ver. 2に対するコメントが集められた。主なコメントは、

- ① コンセプトペーパーで約束された設問のほとんどが曖昧にされている。
- ② Q8とQ9の連携がQ8のドラフトからもQ9のドラフトからも読み取れない。リスクマネ

ジメントと製造科学とのつながりがわからない。

③ Q9 をもし “ハイレベルの core document” に止めるのであれば、教育トレーニング資料がなければ、ガイドラインとして機能しない。

④ このガイドラインには新しい規制を導入するのではとの懸念がある一方で、恩恵が全く見

い出せない。

などであった。
Q9 の専門家による電話会議(2004年9月)では、ドラフト Ver. 2 への上記の重要なコメントを踏まえて、次回の横浜での会議までに以下の作業を行って、ドラフト Ver. 3 を作成することが決定された。上記の①に対しては、それぞれの担当者がコンセプトペーパーの設問に対応する内容を書き加える作業を行うこと、②に対しては、Q9 に製造科学を機会の例として書き込むとともに、Q8 に、リスクマネジメントの概念に基づく記述を加え、製剤開発、プロセス設計においてリスクマネジメントを如何に使うべきかの理解を進めること、③の教育トレーニング資料については Q9 の Step 2 到達後に作成すること、④に対しては、「Q9 そのものは、新しい薬事規制を作るものでないと同時に、規制緩和を約束するものでもない。Q9 は、医薬品品質分野にリスクマネジメントを導入するための土台作りである。」ことが明確になるように文書に取り込むこととされた。

2.8 横浜での第三回 Q9 専門家会議 (2004年11月)と Step 2 の達成

この会議では、①コンセプトペーパーの設問に対応する内容について各章間で調整を図った。② Q8 専門家会議へは、リスクマネジメントの概念に基づく記述の提案を行った結果、その一部が Q8 ガイドラインに採択された(Q8 ガイドラインは、この会議において Step 2 へ到達した)。③教育トレーニング資料については Step 2 後に作成することを確認した。④「Q9 そのものは、新し

い薬事規制を作るものではないこと」をガイドラインに明記した。⑤多数提案されていた Q9 の原則を以下の2つに絞り込んだ。

- The evaluation of the risk to quality should ultimately link back to the protection of the patient.
- The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk and be based on scientific knowledge.

これらの議論を受けて、ドラフト Ver. 4 が12月初めにまとめられた。さらに、2005年2月の Q9 専門家による電話会議においてドラフト Ver. 6(Step 2案)が作成され、これに基づいて Step 2 の合意に至った。

ここまでに、リスクの受容レベルをこのガイドラインで決めるべきであるとのコメントが繰り返し寄せられた。これに対する Q9 専門家会議の対応は、「受容レベルは、リスクの科学的評価から導き出されるものではなく、社会の受容性にのみ係わっている。したがって、個別のガイドラインで取り扱われるべきもので、原則を決める Q9 で取り扱える性質のものではない。」とするものであった。

2.9 シカゴでの第四回 Q9 専門家会議 (2005年11月)での Step 4 合意

各極へ寄せられた Step 2 案への主な意見を整理・検討して、最終合意文書(Step 4 文書)を完成させ、これに基づいて Step 4 のサインオフが行われた。主な意見と専門家会議の対応を以下に示す。

- 「正式なリスクマネジメント」と「略式のリスクマネジメント」という用語が使われているが、両者がどのように異なるのか明記する必要がある。特に両者を使い分けする必要はないのではないか。

→コメントを受け入れ、本文を修正した。

- 「継続的改善の図」について、その内容と矢印の意味を説明するべきである。

→当該の図は議論の過程では有用であったが、Q10(品質システム)がこの会議でICHの正式トピックとして採用された事情を考慮して、削除することとする。

- 「(ハザードとリスクの)検出の可能性」は定義しておくべきである。

→コメントを受け入れ、定義した。

- リスクマネジメントの原則に記述されている科学的知見は、主にリスク評価がそれに基づくべきで、労力、形式、文書化が科学的知見に基づくべきとの記述は誤りではないか。

→コメントに従い、本文を修正した。

- 「意思決定者」、「リーダー」の定義を明確にするか、本文をより明確にすべきである。

→コメントを受け入れて、本文を修正し、「意思決定者」の定義を行った。

- 新しいツールが開発されると、現在のリストが時代遅れになるので、ツールのリストは付属書へ移すべきである。

→コメントを受け入れた。

以上のように、リスクマネジメントの専門家でない日米EU三極の代表が集まり、コンセプトペーパーにある課題を2年という短期間でまとめて、ガイドラインとして完成できたのは、ラボター(PhRMAのGuyer氏、FDAのClaycamp氏)の尽力とメンバーのチームワークの賜物である。

なお、ICH専門家会議ごとの詳しい報告については参考文献4)、5)、6)を参照していただきたい。

3. 品質リスクマネジメント(Quality Risk Management: QRM)ガイドラインの骨子(Step 4文書)

文書全体の構成は次のとおりである。Step 2案との構成上の違いは、リスクマネジメント手法を本文から付属書に移したことである。

1. 序文

2. 適用範囲

3. QRMの原則

4. 一般的なQRMのプロセス

5. リスクマネジメントの手順

6. QRMの医薬品業界及び規制当局における活動への統合

7. 定義

8. 参考文献

付属書I(リスクマネジメント手法とツール)

付属書II(QRMの見込まれる適用)

以下章ごとの骨子を示す。

1. 序文

医薬品業界では、品質リスクマネジメント(QRM)が十分に貢献していないこと、品質システムが重要であり、QRMがその重要な構成要素であることが認識されている。その一方で、各々のステークホルダーにより潜在リスクが異なり、危害の認識や捉え方も異なることが挙げられる。本ガイドラインへの期待としては、系統的なQRMの適用手法が提供されること、独立してはいるが、ICHの他の品質ガイドラインを基盤としてまたは情報資料として支持するのに役立つことが挙げられる。企業において、情報に基づいた意思決定を容易にし、規制当局に企業のリスク対応能力を保証することによって、薬事規制のレベルおよび範囲に好ましい影響を与えることが期待される。

2. 適用範囲

現行の規制要件を超えた、新たな要件の創出は意図されていないこと、運用においては、正式(認知されたツールまたは内部規定)および略式(経験的なツールまたは内部規定)の手法が許容されること、および遵守すべき規制要件、企業と規制当局間のコミュニケーションはこのガイドラインの発行によっても何ら変わるものでないことが明記されている。

具体的な適用範囲としては、原料、溶剤、添加

剤、包装および表示材料を含み、医薬品原薬、製剤、生物起源由来医薬品、およびバイオテクノロジー応用医薬品における開発、製造、配送、査察、承認申請/審査といったライフサイクルにわたる医薬品品質のあらゆる側面とされている。

3. 品質リスクマネジメントの原則

品質リスクの評価は、科学的知見に基づいて、

- 最終的に患者保護に帰結するようにすべきこと
- QRM の過程における資源配分はリスクの程度に相応するようにすべきこと

の2つの原則が挙げられている。

4. 一般的な品質リスクマネジメントのプロセス

品質リスクマネジメントとは、医薬品のライフ

サイクルにわたる品質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、レビューに関する系統だったプロセスであるとされている。図1に品質リスクマネジメントの1つのモデルを示した。枠内の各要素のうち、何を強調すべきかは事例によって異なるが、頑健なプロセスでは、これらすべての要素が妥当なレベルの詳細さで検討されるべきとしている。

4.1 責任

QRM の遂行には、QRM に精通した者、適切な分野(品質保証、営業開発、技術、薬制、製造作業、営業、法務、統計、治験)の専門家からなる学際的なチームによることが望まれる。

また、意思決定者は、QRM の組織・部門間で

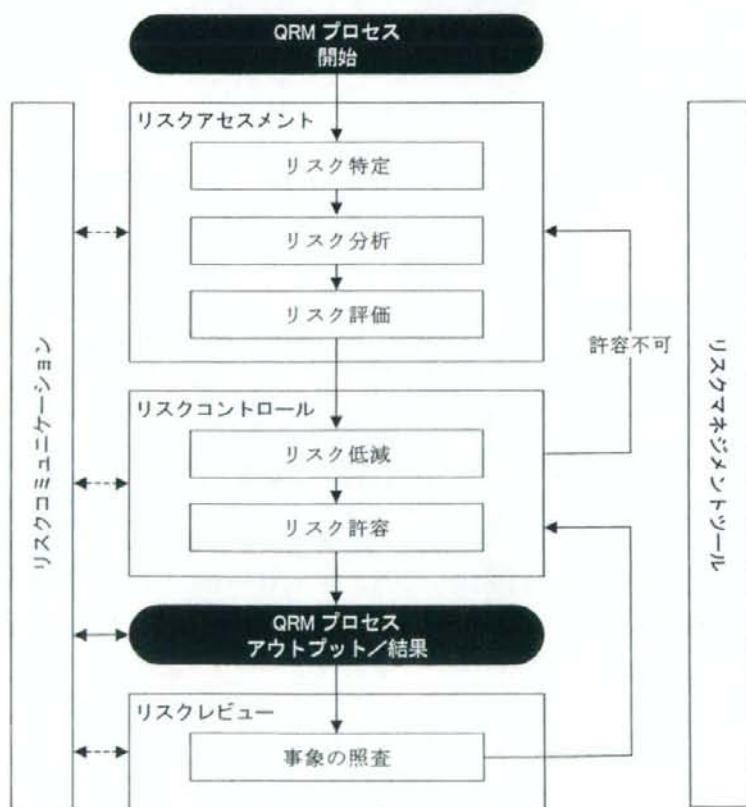


図1 一般的な品質リスクマネジメントのプロセス

の調整, QRM プロセスの定義・開発・照査, および適切な資源投入の義務を負うとしている。

4.2 品質リスクマネジメントプロセスの開始

QRM プロセスの開始にあたり, 以下のステップが考えられる。

- 何がリスクかを定義する
- 背景情報・データを収集する
- リーダー, 投入資源を明確にする
- 実施計画・成果物, および意思決定の適切なレベルを明確にする

4.3 リスクアセスメント

「リスク特定」, 「リスク分析」, 「リスク評価」から構成され, リスクマネジメントプロセスの中で, 意思決定をサポートする情報を整理して組み立てる系統だったプロセスである。

以下の質問が多くの場合助けとなる。

- うまくいかないかもしれないのは何か?
- うまくいかない可能性はどれくらいか?
- うまくいかなかった場合, 結果の重篤性は?

4.4 リスクコントロール

「リスク低減」, 「リスク受容」の意思決定を含む。リスクマネジメントにおける決定を実施する行動(ISO/IEC Guide 73)である。この段階では以下の質問に焦点をあてる。

- リスクは受容レベルを超えているか?
- リスクの低減, 除去に何ができるか?
- 利益, リスク, 資源のバランスの程度は?
- リスクコントロールの結果, 新たなリスクは発生しないか?

4.5 リスクコミュニケーション

リスクおよびリスクマネジメントの情報を, 意思決定者および他のステークホルダーの間で共有すること。

情報には, リスクの存在の有無, 本質, 形態,

発生の可能性, 重篤性, 受容可能性, 対応, 検出可能性, その他の側面が含まれる。

4.6 リスクレビュー

新しい知見や経験を考慮に入れ, リスクマネジメントプロセスのアウトプット/結果を照査・監視する過程である。

これには, 計画されたもの(製品品質照査, 査察, 監査, 変更管理など), 偶発的のもの(不良調査で判明した根本原因, 回収など)がある。

5. リスクマネジメントの手法

QRM は, 科学的かつ実用的な意思決定の手助けとなる。例えば, (非公式な手法とよばれる)経験的なツールまたは内部規定による観察, 傾向, その他の情報の集積は, 苦情, 品質欠陥, 逸脱, 資源の有効配分といったトピックに適用可能であろう。認知されたツールまたは SOP のような内部規定を用いることもできる。付属書にある手法は状況により適用する。また, 複数のツールの使用も可能である。

リスクマネジメント適用の厳格性, 公式性は問題の複雑さ, リスクの重大性を反映させるべきである。

6. QRM の医薬品業界および規制当局における活動への統合

- 品質システムに組み込めば, 科学に基づいた現実 に即した意思決定を可能にする。
- 薬事規制を未然に避けるためのものではない。
- しかし, 規制当局に企業のリスク対応能力を保証することによって, 薬事規制のレベルおよび範囲に好ましい影響を与える。
- 資源の有効利用を促進する。
- 業界側および規制当局での教育が必要である。
- 現在の活動への統合が必要である。(詳細は付属書を参照)
- 規制当局の決定は地域ごとが基本である。