

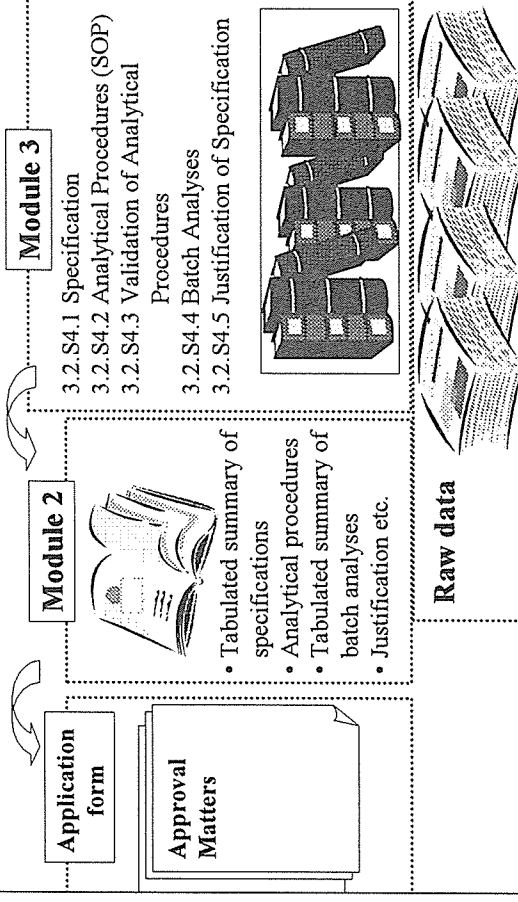
Role of Module 2 in Japan

- Module 2 bridges NDA Application Form and Module 3
- Module 2 is one of the key review documents
 - Reviewers evaluate Module 2 and then narrow down into Module 3, 4, or 5 when they need more detailed information.
 - Module 1 and 2 together with reports written by reviewers are evaluated in Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council.

ISPE Prague September 19-21 2005

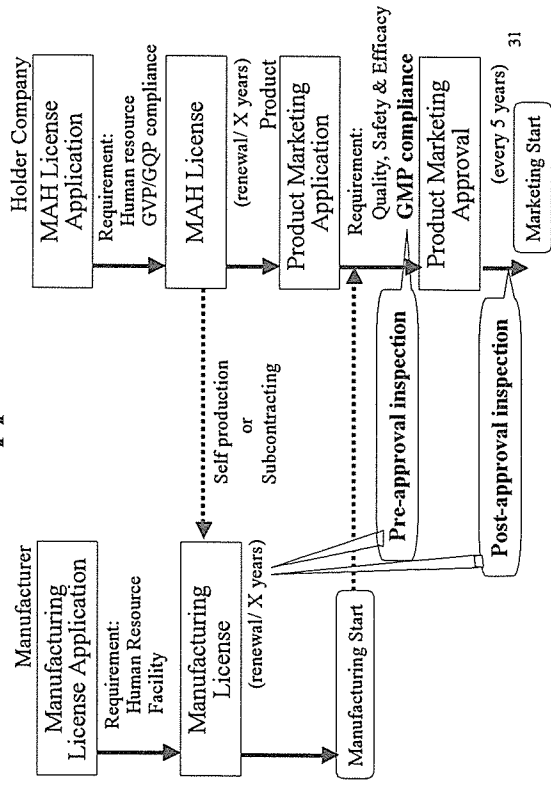
29

Relationship between Application Form and CTD format

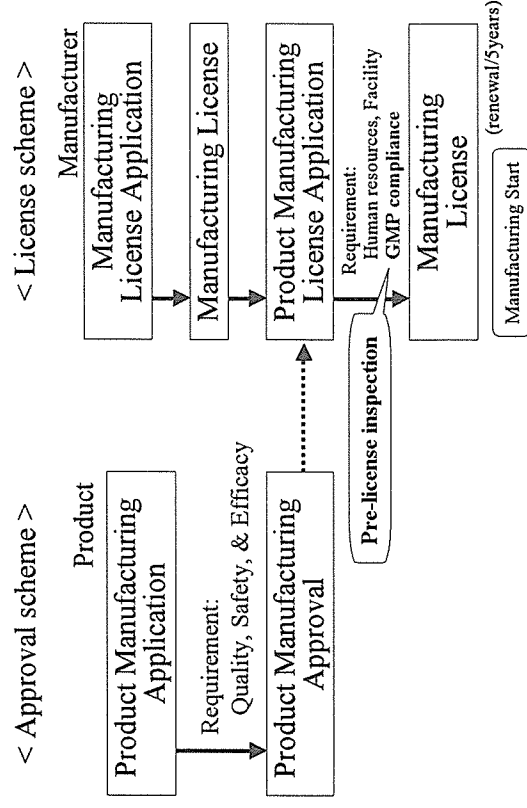


4. Legal position of GMP

Flowchart of Approval and License



Flowchart of Approval and License (old system)



Revision of the Quality Regulation

1. MAH's* responsibility for the quality management
*Marketing Authorization Holder
2. Approval Matters Requirements Change
3. Drug Master File system to support CTD based application
4. Consolidation of the Legal Positioning of GMP
5. Revision and Consolidation of GMP standards

ISPE Prague September 19-21, 2005

33

4. Consolidation of the Legal Positioning of GMP

- Became a requirement for product approval
- GMP inspection prior to approval, and periodical GMP inspection in post-marketing phase
- GMP inspection at the time of application for partial change of the approval matters
- GMP inspection at foreign sites

ISPE Prague September 19-21, 2005

34

Revision of the Quality Regulation

1. MAH's* responsibility for the quality management
*Marketing Authorization Holder
2. Approval Matters Requirements Change
3. Drug Master File system to support CTD based application
4. Consolidation of the Legal Positioning of GMP
5. Revision and Consolidation of GMP standards

ISPE Prague September 19-21, 2005

35

5. Revision and Consolidation of GMP Standards

- Revised Pharmaceutical Affairs Law (passed July 2002, Effective April 2005)
- MHLW Ministerial Ordinance No. 179 on GMP (published December 2004)
- Notification on GMP (March 30, 2005) – “Instructions to inspection body RE the Ministerial Ordinance, revision of Validation standards”

Major Changes:

Content of Approval Letters (Manufacturing Processes, Container Closure etc)-define where GMP applies “legally”
Change control and Deviation control

ISPE Prague September 19-21, 2005

36

Perceived Problems

- Superficial approaches to GMP -non validated procedures, little connection with QC results, procedures override science
- Regulations might not encourage good practices
- Poor communication between R&D and Manufacturing Plant
- Poor development and or change control of manufacturing
- Detail GMP related guidance and inspection manuals are NOT readily available in Japan

ISPE Prague September 19-21 2005

37

GMP related guidelines

- **Product GMP Guideline:** Level is similar to ICH Q7A, with emphasis of Periodical Quality Review, Technology Transfer, Process Validation Strategy, and Site Qualification of Pharmacopoeia Tests
- **Technology Transfer Guideline:** R&D responsibility and on Study Report ←ICH Q8
- **Laboratory Control Guideline**

The guidelines are posted at NIHS web site.

ISPE Prague September 19-21 2005

38

Challenges

- Training for reviewers and inspectors on process/manufacturing sciences
- Industry side
 - Reluctant or unable to give a complete story
 - Regulatory personnel training
 - Superficial development (meeting specs is all)

ISPE Prague September 19-21 2005

39

Establishment of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

- Integration of review division, safety information management division, and GMP inspection division
- Strengthening resources for review and inspection
- Established in April 2004

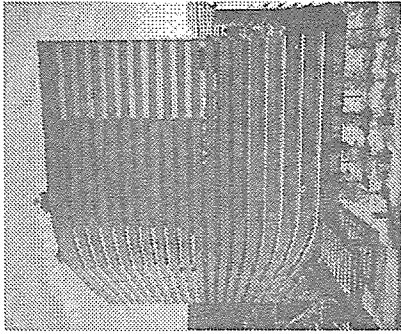


- ◇ Efficient review system
- ◇ More emphasis on pharmaceuticals with high risks

ISPE Prague September 19-21 2005

40

Introduction of PMDA



■ **PMDA**

**New Office: 6th-10th
FLOOR**

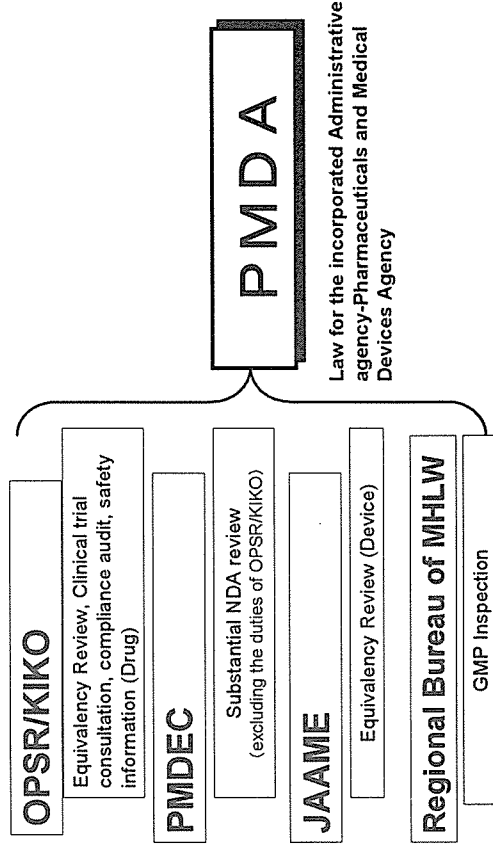
The Feature of PMDA

- **Effective operation under “Mid-term Plan” for 5 years’ activities**
- **Subject to regular evaluation of performance by Independent “Administrative Agency Evaluation Committee”**
- **Financial resources are consist of**
 - **User fee (Review and inspection)**
 - **Contribution Funds (Post-marketing, Relief)**
 - **National Budget**

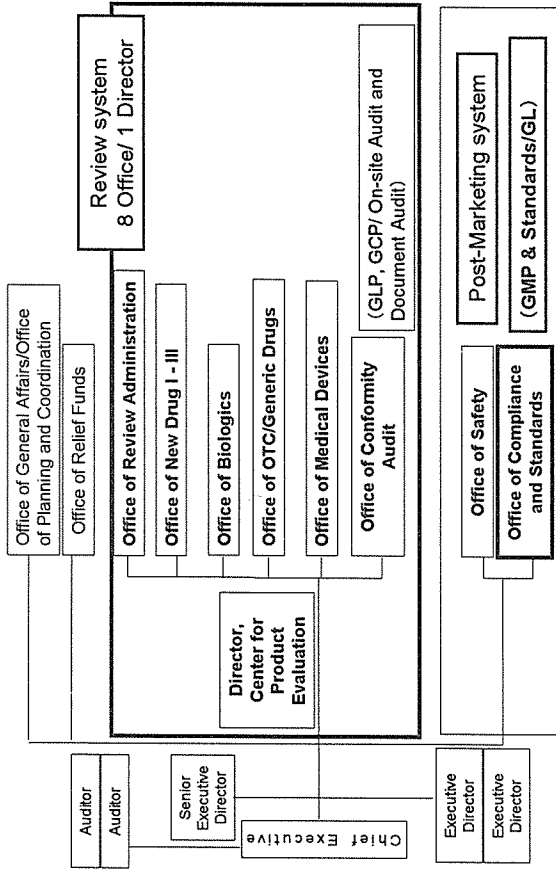
The Feature of PMDA

- **Effective operation under “Mid-term Plan” for 5 years’ activities**
- **Subject to regular evaluation of performance by Independent “Administrative Agency Evaluation Committee”**
- **Financial resources are consist of**
 - **User fee (Review and inspection)**
 - **Contribution Funds (Post-marketing, Relief)**
 - **National Budget**

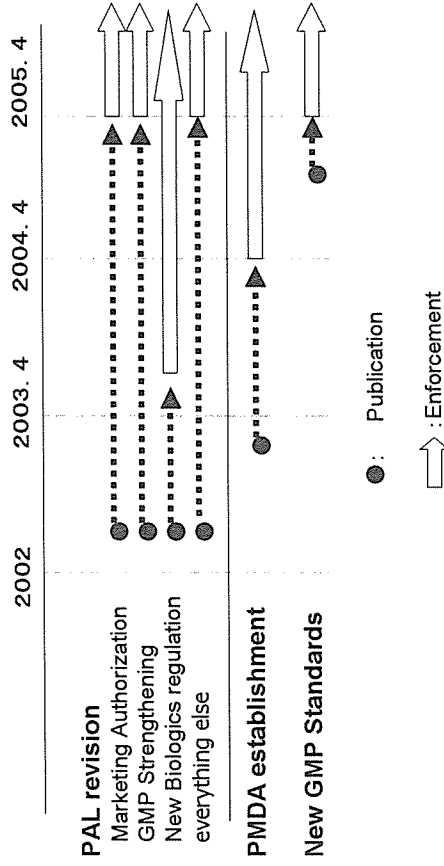
Establishing the PMDA



PMDA Organizational Structure (Outline)



Enforcement of New Regulations



Japanese CMC Review System with the Quality overall Summary

Yukio Hiyama, Ph.D.

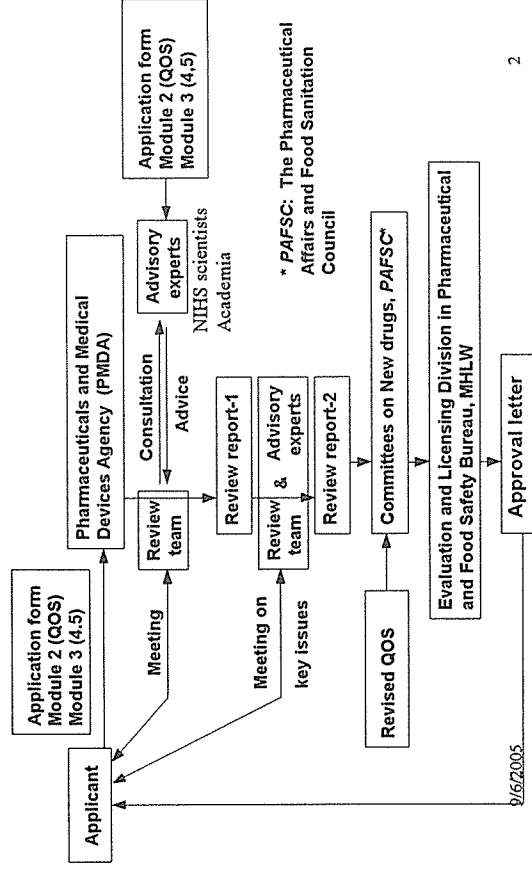
Section Chief, Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Ministry of Health, Labour and Welfare, JAPAN

9/6/2005

AAPS workshop on Pharm Quality Assessment

1

Flowchart of Reviewing Process



9/6/2005

2

Ensure Product Quality and Consistency

- Thorough product characterization during development (*including manufacturing process)
 - Appropriate specifications
 - Adherence to GMP; suitable facilities, a validated manufacturing process, validated test procedure, raw material testing, in-process testing, stability testing
- FROM ICH Q6A & B**

9/6/2005

AAPS workshop on Pharm Quality Assessment

3

Quality (CMC) Review Areas

- Risk Evaluation Phase: Identify basis for Quality
- Design and establishment of product
 - Design and establishment of process and quality control of drug substance and products
- Risk Control Phase:
- Commitment of control methods of process and quality control of drug substance and products
- (This phase was NOT well reviewed in Japan for system reasons before April 2005)

9/6/2005

AAPS workshop on Pharm Quality Assessment

4

Basis for Quality(CMC) Review

- ICH Guidelines are the basis for NDA review.
 - PMDA has a CTD-based GRP(Good Review Practices).
- There are some domestic guides for those not covered by ICH Guidelines.
- The Japanese Pharmacopoeia (JP) is also the basis for setting specifications and acceptance criteria of drug substances and drug products.
 - “General methods described in the JP, and internationally harmonized methods are considered to be validated.”

9/6/2005

AAAPS workshop on Pharm Quality Assessment

5

Basis for Quality Review

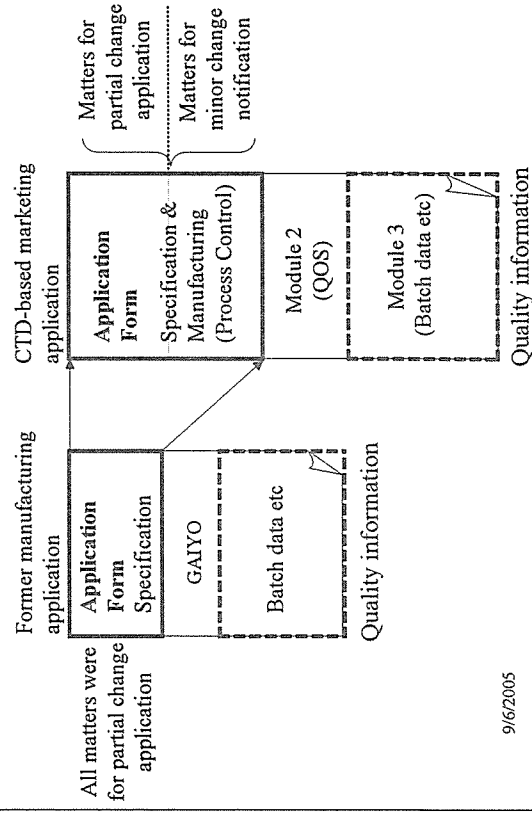
- ICH Q8 concept (minimum; identify risk, additional; Design Space) may be used to classify approval matters in the manufacturing process.

9/6/2005

AAAPS workshop on Pharm Quality Assessment

6

Comparison of Application Forms before and after the Revision

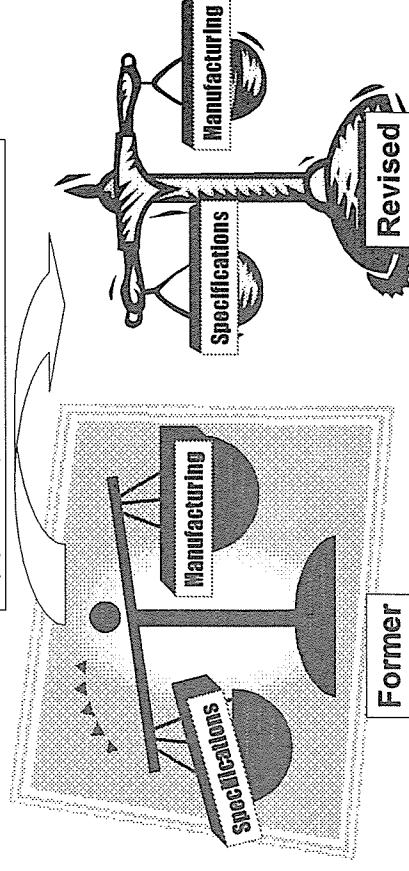


9/6/2005

7

Balance between “Specification” and “Control of Manufacturing”

- Implementation of ICH-CTD (July, 2003)
- Revision of Pharmaceutical Affairs Law (April, 2005)



Comparison of Purposes of QOS between EU/USA and Japan

EU/USA

- Considered as a summary; not reviewed; not used as the basis for approval decision
- Used as an introduction to Module 3
- Module 3 is reviewed and serves as the basis for assessment report.
- EU: can be used as a frame for drafting assessment report.

Japan

- QOS is main review document.
- Applicants are expected to summarize critical data in module 3 into QOS, along with a sufficient discussion on every critical point for ensuring the quality, efficacy and safety of the drug.
- QOS makes it possible for reviewers to understand the characteristics of the drug within a short time, and to review the NDA application efficiently.

9/6/2005

AAPS workshop on Pharm Quality Assessment

10

Characteristics of Japanese QOS

- Within CTD guideline
- Include many figures and tables which summarize critical data
- Include narrative summary and/or discussion on data
- Should be written in Japanese :Tables & Figures may be in English

QOS is main Document for Reviewing NDA in Japan

1. Expert team in PMDA reviews NDA application using module 2 (QOS) as main review document and referring to module 3, and prepares a review report.
2. (Final)QOS and review report are submitted to the Committees on new drugs in the Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council (PAFSC).
3. The committee members discuss quality, efficacy and safety of the drug based on the review report and QOS. (Usually, the committee members do not review module 3.)
4. The opinion of the committee is sent to MHLW together with the review report, then the Minister of Health, Labor and Welfare grants the new drug approval to the applicant.

9/6/2005

AAPS workshop on Pharm Quality Assessment

11

Requirements for Mockup of QOS

Preparation of Mockup of Module 2 (QOS)

What to describe? How to describe?

- 1) Determination of structure
- 2) Physicochemical properties
- 3) Manufacturing process (brief outline)
- 4) Specifications and test methods
- 5) Stability: stress test, accelerated test, long-term test

- 3.2.S.2 (P.2) Manufacture system
- 3.2.S.6 (P.7) Container closure system
- 3.2.P.2 Pharmaceutical development
- 3.2.P.4 Control of excipients

- 3.2.S.1 General information
- 3.2.S.3 Characterization
- 3.2.S.4 (P.5) Control of drug substances (products)
- 3.2.S.5 (P.6) Reference standards or materials
- 3.2.S.7 (P.8) Stability

Former NDA Dossier

CTD-based NDA Dossier

Mockup of Japanese QOS

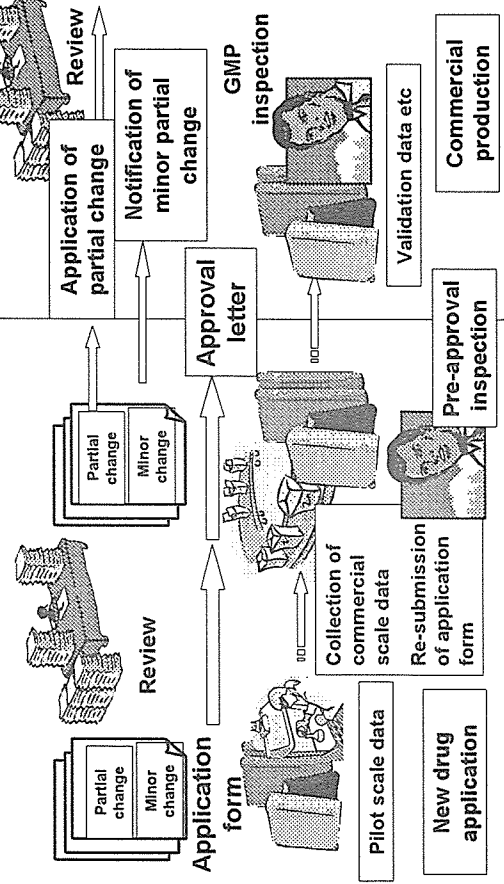
- Published by Pharmaceutical Manufacturers Association of Tokyo, Osaka Pharmaceutical Manufacturers Association and Japan Health Sciences Foundation in July 2002
- Merely shows an example of description for each module 2 section and just a reference for an applicant to prepare QOS.
- Not covers all information required for each NDA, nor shows acceptance criteria for each categories.
- NEED more description on pharmaceutical development and on justification of manufacturing process according to ICH Q8 and the revised PAL.

9/6/2005

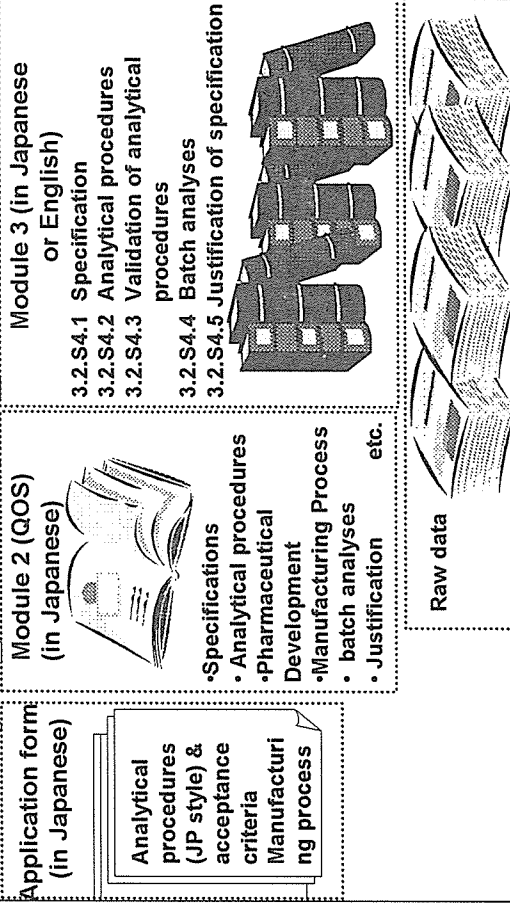
AAPS workshop on Pharm Quality Assessment

13

Revised Framework for Review and GMP Inspection



Relationship between Application Form and CTD Documents



Benefits from comprehensive QoS

- Writing Japanese style QoS takes significant time and energy. BUT it helps the applicant organizations to understand own product and process consistently
- QoS can be a vehicle for knowledge management in regulatory authorities and in industry

9/6/2005

AAPS workshop on Pharm Quality Assessment

16

AAPS Workshop on Pharmaceutical Quality Assessment -
A Science and Risk-Based CMC Approach in the 21st Century

Co-sponsored with ISPE & FDA
October 6, 2005

Breakout Session G: QOS

Can QOS be used as an effective review tool?

Moderators:

Gary Condran, Health Canada
Yukio Hiyama, MHLW, Japan
Norman Schmuff, US FDA
Richard Poska, Abbott



1

Breakout Session Outline

- Issues Discussed
- Shared Understanding & Agreements
- Remaining Challenges
- Recommendations
 - Strategies to implement agreed-upon issues
 - Proposals to resolve remaining challenges

2

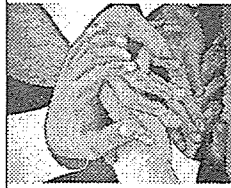


Questions
are
guaranteed in
life;
Answers
aren't.

Issues Discussed

- What are the pros and cons of the different QOS models? Should QOS be re-examined?
- How could the QOS be repurposed/redefined to be a more useful document for industry and regulatory agencies?
- What are the current challenges in preparing QOSs for global submissions and what challenges can be anticipated in revisiting the document to achieve a better QOS?
- Should a harmonized QOS be an ICH topic?
- Can the QOS be utilized for post-approval changes?

3



Shared Understanding and Agreements

- QOS should be re-examined
- Industry willing to revisit QOS

4

Shared Understanding and Agreements

- QOS should be re-examined
 - Regional differences in how QOS is prepared
 - Need for clarification on how QOS will be used
 - Primary Review vs Summary document
 - Current US/EU application of QOS lacks sufficient detail to be primary review document
- Industry willing to revisit QOS
 - Potential benefit is improved CMC review efficiency
 - Prefer single globally accepted QOS model and a single primary review document

5

Remaining Challenges and Outstanding Issues

- What constitutes the regulatory agreement and relationship to QOS?
- Is there a potential use of QOS during IND Phases?
- Role in post approval submissions
 - Portions vs. no involvement
 - ICH Q10
- Is QOS a living vs. static document?

7

Remaining Challenges and Outstanding Issues

- Regional barriers to general submission harmonization
 - E.g. Compendial standards, DMFs, packages
- Clarification of relationship QOS to Module 3
 - Include P2 or not or summarized?
 - How/when/where should design space be captured?
 - QOS should not be a data dump from Module 3
 - Should QOS length be determined by product complexity?

6

Recommendations

Strategies to implement agreed-upon issues

- Further discussion and clarification required for a re-worked QOS
- If there is a decision to revisit QOS, it should be globally harmonized through the ICH process

8

Recommendations

Proposals to resolve remaining challenges

Work towards
globally harmonized
regulatory review practice &
expectations



Acknowledgement



厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリエンス総合研究事業）
分担研究報告書

医療機器等分野における品質管理監督システムガイダンスの作成に関する研究

分担研究者 菊地 眞 防衛医科大学校防衛医学研究センター／医用電子工学講座

研究要旨 医療機器及び体外診断用医薬品（以下「医療機器等」という。）の開発は目覚ましい一方、より安全性及び品質のすぐれた医療機器等が臨床の場へ導入されることが期待される。医療機器等の品質管理監督システム基準として、国際規格である ISO13485:2003 が制定されており、平成 17 年 10 月 1 日には、JIS Q13485 が国際整合規格として発行された。

更に我が国の改正薬事法により、この規格に準拠した医療機器等品質管理監督システムとして「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（QMS 省令という。）が公布され、平成 17 年 4 月に施行された改正薬事法では、製造販売承認（認証）の要件として、医療機器等の製造所の QMS 省令への適合が求められている。

他方、ISO13485:2003 を適用するための指針として、ISO/TC210 が 2004 年 10 月 15 日に ISO/TR14969「医療機器—品質マネジメントシステム—ISO13485:2003 の適用のための指針」を発行しているが、それを実際に我が国の法制上運用するためには、QMS 省令のガイダンスが必要とされているところである。

本研究にあつては、QMS 省令について、薬事法上の承認（認証）申請において適合すべき品質管理監督システムの研究を行い、QMS 省令ガイダンスの提案を行うものである。

本年度、QMS 省令と ISO13485:2003 との要求事項相違点比較、ISO/TR14969:2004、QMS 省令関連通知及び関連文献等を調査し、医療機器と体外診断用医薬品とに分け「QMS 省令ガイダンス（素案）」を作成した。2 年目は、1 年目の成果を踏まえ、医療機器及び体外診断用医薬品ガイダンス（案）統合検討を含め、国際的に整合したガイダンスの完成を行う。また、新たに導入された医療機器包装等製造業者等の製造所における QMS 省令ガイダンスの追加等を行いガイダンスとして提案する。

協力研究者（敬称略）

○ 医療機器チーム

三浦 重孝（研究リーダー：ジーイー横河メテカシステムズ(株)）、小野 哲章（神奈川県立保健福祉大学）、渡辺 敏（北里大学）、大山 聖子（ユーエルエーペックス(株)）、田淵 栄子（テュフジャパン(株)）、小島 真（(財)日本品質保証機構）、浅井 英規（(株)日立ハイテクノロジーズ）、池田 志郎（日本光電工業(株)）、田中 隆元（(株)進昂）、鳥井 賢治（日本医療機器産業連合会）、中村 眞巳（オソパステカシステムズ(株)）、諸岡 直樹（(株)島津製作所）、吉富 徹（HOYA(株)）

○ 体外診断用医薬品チーム

前川 雅男（研究リーダー：(社)日本臨床検査薬協会）、中野 泰子（昭和大学）、奥山はるみ（テュフラインランドジャパン(株)）、太田 憲之（テュフジャパン(株)）、内堀 勝典（極東製薬工業(株)）、岡部 政廣（エスジーエスジャパン(株)）、岡本 剛（和光純薬工業(株)）、上甲 修三（シスメックス(株)）、杉山 幸司（扶桑薬品工業(株)）、近見 永一（第一化学薬品(株)）、野澤近太郎（関東化学(株)）、森屋 忠重（(株)シノテスト）

A. 研究目的：

医療機器等品質管理監督システム(QMSという。)は、平成17年4月施行となった改正薬事法では、製造販売承認(認証)の要件となっているため、これに適合することが不可欠であるが、実施すべき具体的内容について、より明確化、具体化する必要がある。

製造販売承認(認証)の要件となったQMSは、ISO13485:2003(平成17年10月JIS Q13485として発行済み)に準拠した基準であるが、我が国の法制上で運用するためには、QMSのガイダンスが必要とされているところである。国際的なガイダンスとしては、ISO/TR14969:2004「医療機器－品質マネジメントシステム－ISO13485:2003の適用のための指針」が、唯一のものである。しかしながら、医療機器等製造の多様な業務形態及び国際的にも適用することを想定した、一般化された指針となっていることから、医療機器等品質管理監督システムの薬事法上での実際の運用のためのガイダンス案を作成することとする。ガイダンス案の作成により、製造業者等においては、より適切な品質管理監督システムの確立を促し、安全性及び品質の向上、ライフサイクルコストの明確化、設計・開発の標準化・効率化等が進むことが期待される。

ガイダンスの目的とするところは、医療機器等の製造業者等の品質管理監督システム構築の支援であるが、改正薬事法により、QMSの調査権者が、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、都道府県及び登録認証機関となることから、調査権者にとっても、QMS構築の方向性が確認できることから有益な文書となる。

研究の実施にあたっては、以下を検討する。

- 1) QMS省令の構成とISO13485:2003との要求事項の相違の研究
- 2) QMS省令関連通知の検討
- 3) ISO/TR14969:2004等、ISO9001関連指針の調査
- 4) 医療機器と体外診断用医薬品業界におけるQMS適合の相違検討

5) 製造業の製造区分ごとのQMSガイダンスの作成

本年度は、1)～3)の調査研究を行い、医療機器及び体外診断用医薬品について、個々にQMS省令ガイダンス(案)を作成した。

B. 研究方法：

本年度は、次の事項の調査検討を行った。

- 1) QMS省令(厚生労働省令第169号)の調査及びISO13485:2003の要求事項相違点の調査
- 2) GMP/QMSに係る省令についての通知(薬食監麻発第0330001号)の調査
- 3) ISO/TR14969:2004「医療機器－品質マネジメント－ISO13485:2003の適用のための指針」の調査
- 4) 医療機器及び体外診断用医薬品について、個々にQMS省令ガイダンス(案)を作成

C. 研究結果

1) QMS省令とISO13485:2003との要求事項の相違の研究

上記の研究により、次の事項が明確になった。

a) QMS省令の構成

第一章 総則

第二章 医療機器製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

第一節 通則

第二節 品質管理監督システム

第三節 管理監督者の責任

第四節 第四節 資源の管理監督

第五節 製品実現

第六節 測定、分析及び改善

第三章 医療機器保管等製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

第四章 生物由来医療機器等製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

第五章 体外診断用医薬品製造業者等の製造所

における製造管理及び品質管理

附 則

各業態ごとに適用される品質管理監督システムが章立てで示されている。

b) 条項番号

ISO13485:2003では、例えば、1./1.1/1.1.・・・と階層化されているが、QMS省令では第X条という表現になっている。かつ、ISO13485では、項番内の要求事項は、段落で示されているが、QMS省令では、条項内で第2項、第3項・・・で示されている。

その例を下記に示す。

<p>[ISO13485:2003] 4.1 一般要求事項 組織は、この国際規格の要求事項に従って、品質マネジメントシステムを確立し、文書化し、実施し、維持すること。また、品質マネジメントシステムの有効性を維持すること。</p> <p>組織は、次の事項を実施すること。 a) 品質マネジメントシステムに必要なプロセス及びそれらの組織への適用を明確にする(1.2 参照)。 b) これらのプロセスの順序及び相互関係を明確にする。</p> <p>[QMS省令] 第五条 製造業者等は、この章の規定に従って、品質管理監督システムを確立し、実施するとともに、その実効性を維持しなければならない。 2 製造業者等は、次に掲げる業務を行わなければならない。 一 品質管理監督システムに必要な工程（以下この章において単に「工程」という。）の内容（当該工程により達成される結果を含む。）を明らかにするとともに当該工程のそれぞれについて製造所全体にどのように適用されるのかについて識別できるようにすること。 二 工程の順序及び相互の関係を明確にすること。 ～略～</p>
--

c) 用語 【添付資料1】

QMS省令は法令用語となるため、ISOで使われた用語と異なる表現となっている。例えば、品質マネジメントシステムが品質管理監督システム、品質マニュアルが品質管理監督システム基準書、経営者が管理監督者、顧客が製品受領者、マネジメントレビューが管理監督者照査等である。

主なものを以下に示す。

QMS省令	ISO13485
品質管理監督システム	品質マネジメントシステム
品質管理監督システム基準書	品質マニュアル
管理監督者の責任	経営者の責任
管理監督者の関与	経営者のコミットメント
責任技術者	管理責任者
内部情報伝達	内部コミュニケーション
管理監督者照査	マネジメントレビュー
管理監督者照査に係る工程入力情報	マネジメントレビューへのインプット
管理監督者照査に係る工程出力情報	マネジメントレビューのアウトプット
資源の管理監督	資源の運用管理
職員	人的資源
業務運営基盤	インフラストラクチャ
設計開発バリデーション	設計・開発の妥当性確認
追跡可能性の確保	トレーサビリティ
製品受領者の物品	顧客の所有物
製品受領者の意見	フィードバック

用語の違いは、品質マニュアル（品質管理監督システム基準書）及び手順書の作成において製造業者が対応に留意する必要がある。

d) 要求事項の相違点比較 [添付資料2]

QMS省令とISO13485:2003の要求事項の相違点を示し、研究班としての見解を以下に示す。

① 顧客が製品受領者となっている。

製品受領者については、薬食監麻発第0330001号通知第4章第3逐条解説10.(4)にて“「製品受領者」とは、ISO13485:2003の「customer」に相当するものであり、当該製品に係る製造販売業者等を指すものである”と定義されている。

改正薬事法により、製造販売業の業態が導入され、販売業への販売は製造販売業が行うことになり、製造業者等の顧客の範囲

が規制上は狭まることになった。

② 責任技術者（製造管理者）の要件

ISO13485:2003では、トップマネジメントは、管理層の中から任命となっているが、QMS省令では法第17条第5項に規定する責任技術者（体外診断用医薬品の場合、法第17条第3項に規定する製造管理者）となっている。責任技術者（製造管理者）は、既に法で要件化されているので、国内の製造業者には違和感なく受け入れる要求事項である。外国製造所においては、“製造所の責任者又は当該製造業者があらかじめ指定した者”となっており、ISO13485:2003規定と同じである。

③ 文書及び記録の保管期間

QMS省令では、特定保守管理医療機器に係る文書及び記録の保管期間は、原則15年間となっているが、ISO13485:2003では、“規制要求事項に定められた期間より短くしない”となっており、要求事項に齟齬はない。

④ 是正措置、予防措置

ISO13485:2003では、“再発防止のため、不適合の原因を除去する。”となっているが、第63条是正措置には、この表現は記載されていない。しかし、第19条管理監督者照査の工程入力情報にて、是正措置（不適合の再発を防止するために不適合の原因を除去する措置をいう。）と定義されており、要求事項には含まれていることになる。予防措置も同じ。

⑤ それ以外の条項

表現上の違いはあるが、要求事項そのものには差がないと言える。

e) QMS省令の経過措置 [添付資料3]

QMS省令の附則第4条にて、本省令の施行の日から2年間は、適用しないことができる条項が示されている。その内容は、旧法における許可要件GMPから要求事項が拡大された第3節、第4節の製品実現のうち、設計管理に関する条項、第6節のうち、工程の監視測定、データの分析、予防措置等である。

4) ISO/TR 14969:2004 医療機器—品質マネジメントシステム—ISO 13485:2003の適用のための指針

本文書は、ISO 13485の要求事項を満たすことを目的とした品質マネジメントシステムの構築・運用を支援するための指針であり、その要求事項をよりよく理解し、要求事項を満たすために利用できる様々なアプローチを例示・使用することを目的とした技術報告書である。

本書の解説部分を精査し、ガイドライン（案）に反映させることとした。

5) 関連文献の調査

ISO/TC 176国内対策委員会の主要メンバーが監訳した日本規格協会発行の「中小企業のためのISO9001何をなすべきか」を参考文献として精査した。

本書は、ISO9001についての文献であるが、ISO13485のベースとなるもので、医療機器の製造業者は中小企業が大半であることから、取り上げた。

6) 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令ガイドランス（案）の作成

a) 作成チーム別分担

下表の分担で作成した。（○：ガイドライン作成）

QMS省令	機器チーム	体外診チーム
第一節 通則	○	—
第二節 品質管理監督システム	○	—
第三節 管理監督者の責任	○	—
第四節 資源の管理監督	○	○
第五節 製品実現	○	○
第六節 測定、分析及び改善	○	○

このような分担にした理由は、体外診断用医薬品に対するQMS基準は、QMS省令の第5章に規定されているが、その内容は第80条にて、関連する条項を準用する形になっている。[添付資料4]

その結果、要求事項が大きく異なるので、体外

診断用医薬品については、第四節～第六節のみのガイダンス作成を行った。

b) QMS省令ガイダンス(案)の構成

下記のように、QMS省令及びGMP/QMSに係る省令について通知(薬食監麻発第0330001号)の逐条解説部を枠内に記載し、それに解説を加える構成とした。

[QMS省令ガイダンス(案)の一例]

<p>第二節 品質管理監督システム (品質管理監督システムに係る要求事項) 第五条 製造業者等は、この章の規定に従って、品質管理監督システムを確立し、実施するとともに、その実効性を維持しなければならない。 ～略～</p>
<p>[薬食監麻発第 0330001 号] 5. 第五条(品質管理監督システムに係る要求事項)関係(第80条において準用する場合を含む。) (1) この条は、ISO13485:2003の「4.1 General requirements」に相当するものであること。 (2) 「工程」とは、ISO13485:2003の「process」に相当するものであること (3) 品質管理監督システムは、一製造所において複数の製品をまとめて確立されることが一般的であるが、この条の適合性の評価においては、製品ごとに、その製造所ごとに判断されることとなるものであること。</p> <p>と。機器・体外診QMS省令の規定を満たす限りにおいて当該製造業者等がその複数の製造所をまとめて一つの品質管理監督システムを確立する場合においては、関係する工程を特定する等、当該システムの各製造所への適用を明確化すること。また、製造販売業者を含めた品質管理監督システムを確立し、管理監督者照査、内部監査等を当該製造販売業者が行う場合においては、GQP省令の規定に基づく取決めにおいて、当該製造販売業者との関係等について適切に規定すること。 ～略～</p>
<p>【解説】 1. 製造販売業者は製造業者と文書による取り決めを行い、管理監督する責任がある。製造業者は製造販売業者との文書による取り決めに従った製造を行い、製品要求事項を満たす責任がある。 2. 製造業者は製造販売業者を含めた品質管理監督システムを確立し、管理監督者照査、内部監査等を当該製造販売業者が行う場合においては、GQP省令の規定に基づく取決めにおいて、当該製造販売業者との関係等について文書、手順書などで適切に規定する必要がある。 ～略～</p>

医療機器QMS省令ガイダンス(案)として、QMS省令の定義を含め、第4条から第64条について作成

した。[添付資料5]

また、体外診断用医薬品QMS省令ガイダンス(案)として、QMS省令の第21条から第64条について作成した。[添付資料6]

c) ガイダンス(案)作成の留意点

本ガイダンス(案)は、製造業者等の製造所における品質管理監督システム構築のためのガイダンス案であるが、QMS適合性調査権者にとっても、調査時のガイドとなることから、QMS省令要求事項として適合させなければならない要求事項については、“・・・する必要がある。”という表現にし、よりよい品質管理監督システム構築に必要な事項については、“・・・するとよい。”又は“・・・することが望ましい。”という表現にした。

d) ガイダンス(案)作成の手順

条項ごとに、協力研究者に作成してもらい、作成された(案)について、クロスチェックを行い、作成した。

D. 考察

1) QMS 適合性調査

医療機器に対するGMP調査は、旧法においては、製造業の許可の要件として従来から行われて来たが、改正薬事法の施行によって、製造管理及び品質管理の基準が、国際整合の観点からISO 13485:2003に基づく品質管理監督システム(QMS)となり、従来の許可要件GMPより管理監督者の責任、設計開発管理とそれに付随するリスクマネジメントの実施、測定、分析及び改善等が追加され要求事項が拡大された。従来の許可要件GMPを遵守していた製造業者にとっては、2年間の猶予期間中にQMS省令への適合が義務付けられることになる。なお、体外診断用医薬品については、自主基準GMPとして運用していたが、改正薬事法の施行によって品質管理システム(QMS)として、法的に義務付けられることとなった。また、QMS省令への適合が製造販売承認(認証)の要件となったことから、製造業者等にとっては製品の上市が

できるかどうかにかかってくる。

2) QMS 省令ガイダンス作成検討

製造業者等が、QMS 省令に適合させ品質管理監督システムを構築するためには、QMS 省令に関するガイダンスが必要になる。

指針には、①法令又は規格の要求事項に対する指針と、②あるべき理想像を示した指針がある。前者の例に、ISO 13485:2003 に対する ISO/TR 14969:2004 がある。後者の例には、ISO 9004:2000 があり、これは高度な品質マネジメントシステムについて述べており、要求事項の規格である ISO 9001:2000 (ISO13485) のための指針ではない。

また、上記の ISO/TR 14969:2004 は主として製造業者のための指針であるが、国際的にも通用することを想定した一般化された指針となっていることから、医療機器等品質管理監督システムの薬事法における実際の運用に当たってのガイダンスが必要となった。

改正薬事法では、QMS 適合性調査には、医療機器のクラス分類等に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、都道府県及び登録認証機関が調査を行うことになる。

的確で公平な調査を行うためのガイダンス作成は必要となる。本研究班が目指すガイダンスは製造業者等を対象にしているが、QMS 適合性調査権者にとっても利用可能である。

3) QMS 省令ガイダンス (案) 作成

本年度、研究班としては、QMS 省令ガイダンス (案) を医療機器及び体外診断用医薬品について、個々に作成した。作成された QMS 省令ガイダンス (案) は、基本的な部分を盛り込まれた形で作成した。

基本的な作成方針及び考え方を整合させて作成したが、医療機器と体外診断用医薬品の QMS 省令ガイダンス (案) 間には、整合していない面も見られ、来年度以降、整合を計ることになる。

また、同一ガイダンス (案) の中でも、表現の相違、QMS 省令要求事項の解釈の相違等も見られる。これらについても来年度以降、精査し、

完成版とすることになる。

医療機器と体外診断用医薬品の統合についても使用する側のニーズも考慮し、検討することになる。

E. 結論

今年度は、改正薬事法による品質管理監督システム (QMS 省令) 及び関連通知の発出により、製造業者等が、製造販売承認 (認証) の要件となる要求事項が明確になり、早急にこれへの適合が必要になることから、本研究班の成果である QMS 省令ガイダンスの作成も急がれることになる。

本年度は、QMS 省令、薬食監麻発第 0330001 号通知により要求事項の把握、ISO/TR 14969:2004 指針及び関連文献等を調査研究し、要求事項と対比した形で、QMS 省令ガイダンス (案) の基本案を作成し、本年度の所期の計画を達成することができた。

次年度は、考察でも述べたが、医療機器と体外診断用医薬品の両ガイドラインの整合及び統合検討、また、表現の相違、QMS 省令要求事項の解釈等の更なる精査を行い来年度以降、精査し、完成版とすることになる。

F. 健康危害情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

なし

QMS 省令の用語に相当する ISO13485:2003 の用語

厚生労働省令第 169 号		ISO13485:2003
第 2 章	医療機器製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理	医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項
第 2 節	品質管理監督システム	品質マネジメントシステム
第 5 条	製造業者等 工程	組織 プロセス
第 6 条	品質管理監督システム基準書 製品標準書	品質マニュアル 識別するファイル
第 8 条	照査	レビュー
第 3 節	管理監督者の責任	経営者の責任
第 10 条	管理監督者の関与 管理監督者	経営者のコミットメント トップマネジメント
第 11 条	製品受領者の重視 製品受領者要求事項	顧客重視 顧客要求事項
第 16 条	責任技術者	管理責任者
第 17 条	内部情報伝達	内部コミュニケーション
第 18 条	管理監督者照査	マネジメントレビュー
第 19 条	管理監督者照査に係る工程入力情報	マネジメントレビューへのインプット
第 20 条	管理監督者照査に係る工程出力情報	マネジメントレビューへのアウトプット
第 22 条	職員	要員
第 23 条	教育訓練等	力量、認識及び教育・訓練
第 24 条	業務運営基盤 水道その他の設備	インフラストラクチャー ユーティリティ
第 29 条	製品受領者との情報伝達	顧客とのコミュニケーション
第 31 条	設計開発に係る工程入力情報	設計・開発へのインプット
第 32 条	設計開発に係る工程出力情報	設計・開発へのアウトプット
第 35 条	バリデーション	妥当性確認
第 37 条	購買工程	購買プロセス
第 39 条	購買物品の検証	購買製品の検証
第 49 条	追跡可能性	トレーサビリティ
第 51 条	製品受領者の物品	顧客の所有物
第 52 条	製品の保持	製品の保存
第 55 条	製品受領者の意見	フィードバック
第 63 条	是正措置	是正処置
第 64 条	予防措置	予防処置

機器・体外診 QMS 省令（厚生労働省令第 169 号）と ISO 13485:2003 相違点比較

QMS 省令（厚生労働省令第 169 号）	ISO 13485:2003
第一章 総則	
第一条（趣旨）	
第二条（定義）	3 定義
第三条（適用の範囲）	
第二章 医療機器製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理	医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項
第一節 通則	1 適用範囲
第二節 品質管理監督システム	4 品質マネジメントシステム
第五条（品質管理監督システムに係る要求事項）	4.1 一般要求事項
2 製造業者等は、次に掲げる業務を行わなければならない。 一 品質管理監督システムに必要な工程の内容(当該工程により達成される結果を含む)を明らかにするとともに当該工程のそれぞれについて製造所全体にどのように適用されるのかについて識別できるようにすること。 六 工程について、 <u>第一号の結果を得るために、及び実効性を維持するために所要の措置を採ること。</u>	<u>組織は、次の事項を実施すること。</u> a) <u>品質マネジメントシステムに必要なプロセス及びそれらの組織への適用を明確にする。</u> b) <u>これらのプロセスについて、計画どおりの結果が得られ、かつ、有効性を維持するために必要な措置をとる。</u>
3 製造業者等は、工程を、この章の規定に従って管理監督しなければならない。	<u>組織は、これらのプロセスを、この規格の要求事項に従って運営管理する。</u>
4 製造業者等は、製品に係る要求事項（薬事に関する法令又はこれらに基づく命令若しくは処分（以下この章において単に「法令の規定等」という。）を含む。以下この章において「製品要求事項」という。）への適合性に影響を及ぼす工程（法第十三条第一項の許可又は法第十三条の三第一項の認定の対象となるものを除く。）を外部委託することとしたときは、当該工程が管理されているようにしなければならない。	<u>要求事項に対する製品の適合性に影響を与えるプロセスをアウトソースすることを組織が決めた場合には、組織はアウトソースしたプロセスに関して管理を確実にする。</u>
5 製造業者等は、前項の管理を、品質管理監督システムの中で識別することができるように規定しなければならない。	<u>アウトソースしたプロセスの管理について、組織の品質マネジメントシステムの中で明確にする。（8.5.1 参照）</u>
	<u>参考 品質マネジメントシステムに必要となるプロセスは、運用管理活動、資源の供給、製品実現及び測定にかかわるプロセスが含まれる。</u>
<u>（品質管理監督システムの文書化）</u>	<u>文書化に関する要求事項</u>
第六条 製造業者等は、前条第一項の規定により品質管理監督システムを確立するときは、次に掲げる文書を作成し、当該文書に規定する事項を実施しなければならない。 一 品質方針表明書及び品質目標表明書 二 品質管理監督システム基準書 三 製造所の工程についての実効性のある計画的な実施及び管理がなされるようにするために必要な文書 四 この章に規定する手順書及び記録 五 その他薬事に関する法令に規定する文書	4.2.1 一般 <u>品質マネジメントシステムの文書には、次の事項を含める。</u> a) <u>文書化した、品質方針及び品質目標の表明</u> b) <u>品質マニュアル</u> c) <u>この規格が要求する文書化された手順</u> d) <u>組織内のプロセスの効果的な計画、運用及び管理を確実に実施するために、組織が必要と判断した文書</u> e) <u>この規格が要求する記録（4.2.4 参照）</u> f) <u>国又は地域の法令で規定されているその他の文書化に関する要求のすべて</u>
	<u>この規格が、要求事項、手順、活動、又は特別な取決めを“文書化する”と規定している場合は、更に、実施し維持する。</u>
2 製造業者等は、製品ごとに、その仕様及び品質管理監督システムに係る要求事項を規定した文書（以下この章にお	<u>組織は、医療機器の各型式又はモデルに対して、製品の仕様及び品質マネジメントシステム要求事項を含む又は識別する</u>