

のであること。

(3) なお、特定医療機器に係る医療機器以外の医療機器について、追跡可能性を確保するための管理を行うことを妨げるものではないこと。

(4) GQP省令第25条第1項で準用する第9条第5項の規定に基づき、特定医療機器の市場への出荷の可否の決定を行う製造業者にあつては、荷受人の氏名及び住所に係る記録を作成し、当該記録に係る情報について製造販売業者又は選任製造販売業者に提供することを確実にすること。

【解説】

1. 本条は、体外診断用医薬品には適用されない。

(医療機器の状態の識別)

第五十条 製造業者等は、監視測定に係る要求事項に照らして、製品の状態を識別表示により区分しなければならない。

2 製造業者等は、試験検査に合格した製品（許可された特別採用（製品要求事項に適合していない製品について、その製品の製造管理及び品質管理に支障のないことを適切に確認した上で、その使用若しくは操作の許可、工程の次の段階に進むことの許可又は製造所からの出荷の決定を行うことをいう。）の下で製造所からの出荷の決定がなされたものを含む。）のみが製造所から出荷され、使用若しくは操作され、又は設置されるようにするために、製品の状態の識別表示による区分を、製品の製造、保管、設置及び附帯サービス業務に係るすべての工程において維持しなければならない。

[薬食監麻発第 0330001 号]

50. 第50条（医療機器の状態の識別）（第80条において準用する場合を含む。）

(1) この条は、ISO13485:2003の「7.5.3.3 Status identification」に相当するものであること。

(2) この条は、第47条の規定とは別に、適合医療機器のみが製造所から出荷されることを確保することを主目的とした識別を確保しようとするものであること。

(3) 第1項の「状態」としては、医療機器要求事項を完全満たしているものと判定されている状態、特別採用の下で製造所からの出荷決定がなされている状態、製造所からの出荷可否決定のための試験検査待ちの状態、製造所からの出荷可否決定の結果不適合医療機器とされた状態等が含まれるものであること。

【解説】

1. 状態はマーキング、所在、札又は署名によって、物理的又は電子的に表示することができる。

2. 製品を物理的に隔離することは、状態と正確な廃棄の両方を保証する最も確実な方法であることが多い。しかし、自動化プロセスでは、正確な廃棄が他の手段によって同様に達成することができる（例、コンピュータデータベースの使用等など）。

3. 体外診断用医薬品又は構成部品に適用される、検査及び試験状態の表示に用いるマーキング材料は、体外診断用医薬品の安全性又は性能に有害な影響を与えるものであってはならない。

(製品受領者の物品)

第五十一条 製造業者等は、製品等に使用し、又は組み込むために提供された製品受領者の物品を識別表示により区分し、検証し、保護しなければならない。

2 製造業者等は、前項の物品を紛失し、若しくは損傷した場合、又は使用に適さないことが判明した場合においては、製品受領者にその内容を報告するとともに、記録を作成し、これを保管しなければならない。

[薬食監麻発第 0330001 号]

51. 第51条（製品受領者の物品）（第80条において準用する場合を含む。）

- (1) この条は、ISO13485:2003の「7.5.4 Customer property」に相当するものであること。
- (2) 「製品受領者の物品」としては、例えば製品受領者から供給された表示物等を含むものであること。

【解説】

1. 製造業者等は、製品受領者の物品及び資産の価値を守るため、製造業者等の管理下にある資産に関連して責任を明確にすべきである。
2. このような物品の例には以下がある。
 - ア. 製品の一部とするために提供された原料又は構成部品（包装材料を含む）、
 - イ. 修理、保守又は更新のために提供された製品、
 - ウ. さらなる加工のために提供された製品（例、包装、滅菌または試験）、
 - エ. 製品受領者の代理として提供されたサービス（製品受領者の所有物を第三者へ輸送、等）、
 - オ. 製品受領者の知的財産（仕様書、設計図、財産情報）。
3. 保管及び契約による滅菌のようなサービスのために、製品受領者の物品を外部の組織に送付し、さらなる処理を待つ場合、製造業者等は、製品受領者の物品の保護に関する責任を有する。

(製品の保持)

第五十二条 製造業者等は、製造所における製造から出荷までの間における製品の適合性の保持（識別表示による区分、取扱い、包装、保管及び保護を含む。）に係る手順書又は作業指図書を作成しなければならない。

- 2 製造業者等は、使用の期限が限定された製品又は特別な保管条件を要する製品の管理について、手順書又は作業指図書を作成しなければならない。
- 3 製造業者等は、前項の特別な保管条件について、管理するとともに、記録を作成し、これを保管しなければならない。

[薬食監麻発第 0330001 号]

5 2. 第 5 2 条（医療機器の保持）（第 8 0 条において準用する場合を含む。）

- (1) この条は、ISO13485:2003の「7.5.5 Preservation of product」に相当するものであること。
- (2) 医療機器の適合性を保持する上で、特に留意すべき事項としては、輸送時等において受ける衝撃、腐食、温度差、静電気放出等による損害、劣化、汚染等からの保護が重要であること。
- (3) 第 2 項の使用の期限が限定された医療機器については、その使用の期限が切れたものは、不適合医療機器として第 6 0 条の規定により適正に管理されることを確保すること。

【解説】

1. 包装材料及び包装工程は、製品が破損しないよう適切に保護するべきである。保管中及び使用場所までの輸送中の体外診断用医薬品の包装材料及び表示は、破損、劣化または汚染がないよう、適切に保護する。
2. 製造業者等は、物理的安全性だけでなく、環境条件（例、温度及び湿度）も考慮して適切な保管施設を提供する必要がある。起こりうる劣化を検出するため、保管中の製品を定期的に点検することが適切である場合がある。製品の使用期限、在庫の回転、及びロットの隔離に関する管理手順を考慮する必要がある場合がある。
3. 保管手段の一例には以下の保守が含まれる。
 - ア. 温度／湿度及び衛生条件、
 - イ. 壊れ易い製品の保護。

(設備及び器具の管理)

第五十三条 製造業者等は、製品の製品要求事項への適合性の実証に必要な監視測定及び当該監視測定のための設備及び器具を明確にしなければならない。

- 2 製造業者等は、前項の監視測定について、実施可能で、かつ、当該監視測定に係る要求事項と整合性のとれた方法で実施されるようにするための手順書を作成しなければならない。
- 3 製造業者等は、監視測定の結果の妥当性を確保するために必要な場合においては、監視測定のための設備及び器具を、次に掲げる条件に適合するものとしなければならない。
 - 一 あらかじめ定めた間隔で、又は使用の前に、計量の標準（当該標準が存在しない場合においては、校正又は検証の根拠について記録すること。）まで追跡することが可能な方法により校正又は検証がなされていること。
 - 二 所要の調整又は再調整がなされていること。
 - 三 校正の状態が明確になるよう、識別表示による区分がなされていること。
 - 四 監視測定結果を無効とする操作から保護されていること。
 - 五 取扱い、維持及び保管の間、損傷及び劣化から保護されていること。
- 4 製造業者等は、監視測定のための設備及び器具の、監視測定に係る要求事項への不適合が判明した場合においては、従前の監視測定結果の妥当性を評価し、記録しなければならない。
- 5 製造業者等は、前項の場合において、当該監視測定のための設備及び器具並びに前項の不適合により影響を受けた製品について、適切な措置を採らなければならない。
- 6 製造業者等は、監視測定のための設備及び器具の校正及び検証の結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。
- 7 製造業者等は、製品要求事項の監視測定においてソフトウェアを使用することとしたときは、初回使用に当たり、あらかじめ、当該ソフトウェアが意図したとおりに当該監視測定に適用されていることを確認し、必要に応じ再確認を行わなければならない。

[薬食監麻発第 0330001 号]

53. 第53条（設備及び器具の管理）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「7.6 Control of monitoring and measuring devices」に相当するものであること。
- (2) 第三項に規定する「校正」を行う場合においては、必要とされる精度を考慮して実施しなければならないこと。また、校正の対象となる計器の範囲、校正の頻度及び校正の方法については、製品標準書及び手順書において規定しておくこと。

【解説】

1. この要求事項は監視機器及び測定機器（試験ソフトウェアを含む）について述べている。測定はそれ自体が材料、設備、手順が関与するプロセスであるという考え方から、監視機器及び測定機器の管理の対象にアプローチすることは有用である。要求事項の意図するところは、製品が製品受領者及び規制要求事項を満たすことを確実にするために組織が用いる監視機器及び測定機器についての信用を製造業者等に与えることである。
2. 製造業者等は、製品が指定された要求事項に準拠することを実証する際に、本節の要求事項も適用できる。これには、製造に続く測定及び製品の検査（例、取扱い、保存、包装、保管、配送又は附帯サービス）が含まれることがある。
3. 監視機器及び測定機器には、製品の品質又は製造業者等によって提供される附帯サービスに影響を及ぼすことを目的とないものもある。その結果、以下の例は必ずしも製造業者等の管理プログラムの一部とならない：
 - ア. 指標を提供することのみに用いられ、実際の製造工程の管理に用いられない計器（例、ライン圧力の存在を判定するためにのみ用いられる圧力計）、若しくは消火器又はスプリンクラーシステムの圧力計；

- イ. 経営管理に関連する計器(例、作業時間を管理するための時計、オペレータの快適性を管理するためのサーモスタット)；
 - ウ. プロセス設備に取り付けることができる、プロセス管理に用いられない計器。
4. 初期の校正又は検証を必要とする一部の監視機器及び測定機器は、管理プログラムに含める必要はない。このような設備の例には以下がある。
- ア. 水銀温度計、
 - イ. スチール製定規、
 - ウ. 校正に影響を及ぼす可能性があるプロセス又は環境に曝露されない実験室用容積測定ガラス器具。
5. 文書化された手順には、設備の種類、固有の識別記号、所在、点検の頻度、点検方法、及び合否判定基準に関する詳細を記載するとよい。
6. 質的参照とすることを目的とした監視及び測定材料は、材料の完全性を損なわない場所に保管、維持すべきである。
7. 監視測定のための設備及び器具に監視測定に係る要求事項への不適合が判明した場合、その設備及び器具によって監視測定を行った結果に対して、製品の要求事項に対する適合性に影響があるか否かを評価する。この場合、不適合が発生していない段階まで対象とする。
8. 「適切な措置を採る」とは、影響の度合いに応じて、回収等の措置を採ることを意味する。
9. 監視測定のための設備及び器具又はその校正に関連したソフトウェアは妥当性を確認する。例としては以下に用いるソフトウェアが挙げられる。
- ア. 計器の校正プロセスの管理、
 - イ. 工程中得られたデータに基づく計器の管理、又は校正状態の判定、
 - ウ. スケジュール作成がマニュアルでバックアップできない場合の設備の校正のスケジュール作成（例、校正ラベルその他のシステム）。

第六節 測定、分析及び改善

(監視測定、分析及び改善)

第五十四条 製造業者等は、次に掲げる業務に必要な監視測定、分析及び改善に係る工程について、計画を策定（適用する試験検査等の方法（製品の抜取り等に適用する統計学的方法を含む。）及び当該方法の適用の範囲の明確化を含む。）し、実施しなければならない。

- 一 製品の適合性を実証すること。
- 二 品質管理監督システムの適合性を確保し、実効性を維持すること。

[薬食監麻発第 0330001 号]

54. 第 54 条（監視測定、分析及び改善）（第 80 条において準用する場合を含む。）

(1) この条は、ISO13485:2003 の「8.1 Measurement, analysis and improvement- General」に相当するものであること。

【解説】

1. 検査及び試験活動のための文書化された手順が必要とされる場合、通常、試験法、合否判定基準、使用する設備に関する詳細を含める。
2. 製造業者等の手順は、検査及び試験結果の完全性が確実に損なわれないようにすべきである。特に、試験を行う者に利害関係がある場合（供給者または製造要員等）は特にそうである。
3. 測定及び分析では以下について考察すべきである。
 - ア. 測定データを製造業者等にとって有益な情報及び知識に変換するべきである
 - イ. 製造業者等に適切な優先順位を確立するため、測定、製品分析及び工程の測定を用いるべき

である

ウ. 製造業者等が採用する測定方法は必要に応じて照査するべきである

4. 統計的手法を使用すると、データ収集、分析、応用を含む広範囲の状況において製造業者等にとって有益になり得る。これらの手法は、工程の能力並びに製品が製品要求事項に適合していることを実証するのに有用であり、収集すべきデータ内容の決定、及び製品受領者要求事項、期待をよりよく理解するためのデータを最適に利用できるようにする。また、統計的手法は以下においても使用されることがある。

ア. 製品及び工程の設計

イ. 工程の管理

ウ. 不適合の回避

エ. 問題の分析

オ. リスクの決定

カ. 根本原因の調査

キ. 製品及び工程の限度の確立

ク. 予測

ケ. 製品又は工程の検証と妥当性確認

コ. 品質特性の測定または評価

5. 統計的手法には以下がある。

ア. 問題の診断を助け、更なる統計的診断のための適切な計算方法を提案するグラフ法（ヒストグラム、順序表、散布図、パレートダイアグラム、因果関係図等）

イ. あらゆる種類の製品（ハードウェア、ソフトウェア、加工された材料及びサービス）の製造及び測定工程の監視と管理のための統計的管理図

ウ. どの候補変数が工程及び製品の性能に重大な影響を及ぼすかを判定するため、またその影響を定量するための実験の設計

エ. 回帰分析（工程の操作条件又は製品設計が変更されたときの、工程又は製品の動きの定量的モデルとなる）

オ. 分散分析（総観測変動を分離する）、これにより分散成分の推定値が得られる。これは管理図のサンプル構造を設計したり、製品の特性を決定・リリースしたり、分散成分の大きさに基づいて品質改善努力の優先順位を決定したりするのに役立つ

カ. サンプルングの方法と合否判定基準

キ. 製造のすべての段階でのサンプルング

ク. 検査及び試験のための統計的手法

6. 適切な統計的手法を選択したら、適切なデータが収集、評価されるようにこれらの手法を実施することが重要であり、必要な措置が講じられるように結果を関連部門に報告する。統計的手法の適用によって得られたデータは、品質に関する要求事項への適合を実証する有効な手段となる可能性があり、品質記録として用いることができる。統計的手法の文書化及びそこから得られた記録は、規制要求事項の対象となる可能性がある。

（製品受領者の意見）

第五十五条 製造業者等は、品質管理監督システムの実施状況の監視測定の一環として、製造所が製品受領者要求事項に適合しているかどうかについての情報を監視しなければならない。

2 製造業者等は、前項の情報の入手及び活用に係る方法を明確にしなければならない。

3 製造業者等は、製品の品質に係る問題について、早期に警告を発するための製品受領者の意見収

集の仕組みに係る手順書並びに是正措置及び予防措置に係る工程入力情報の提供に係る手順書を作成しなければならない。

- 4 製造業者等は、製造所からの製品の出荷後において得る知見の照査を、前項の意見収集の仕組みの一部としなければならない。

[薬食監麻発第 0330001 号]

- 5 5. 第 5 5 条（製品受領者の意見）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「8.2 Feedback」に相当するものであること。
- (2) 第 3 項の「製品の品質に係る問題」とは、製品の品質並びに製品の直接の容器及び直接の被包、外部の容器及び外部の被包、表示物等に係る問題をいうものであること。
- (3) 第 3 項の「製品受領者からの意見」は、製品を受領する製造業者や製造販売業者からの苦情等にとどまらず、次に掲げるものが含まれるものであること。
- ア. 製品受領者に対して行った調査
 - イ. 製品受領者からの苦情
 - ウ. 製品受領者要求事項
 - エ. 規制当局からの指摘
 - オ. サービス提供に係るデータ
- (4) 第 3 項の「早期に警告を発する」とは、製造業者等の内部において、情報を得てから迅速に措置が採られることをいうものであること。
- (5) 第 3 項の「意見収集の仕組み」とは、意見の内容（対象製品の名称、型式、包装形態及び試験検査単位番号、発生年月日、発生場所、申出者住所氏名、内容及び申出経緯）を把握し、原因究明（対象製品の調査（調査した市場名、流通状況、使用状況、受入先製造所の製造管理及び品質管理に関する状況等、試験検査記録の調査、製造記録の調査）を行い、原因究明の結果に基づく判定を行うものであること。

【解説】

1. 製造業者等は、製品受領者関連情報の収集のために多くの情報源が存在することを認識すべきである。この情報は、体外診断用医薬品及び附帯サービスの品質に関連したフィードバックを提供する上で有用である。製造業者等は重要な情報源を特定し、品質問題の監視のために情報を収集、分析、利用する効果的な工程を確立すべきである。確立された工程は文書化する必要があり、これによって規制要求事項が満たされる。
2. 品質問題に関する早期の警告を発するために規定された製造業者等の要求事項の一部として、通常、監視又は市販後調査システムを施行する。

(内部監査)

第五十六条 製造業者等は、品質管理監督システムが次に掲げる要件に適合しているかどうかを明確にするために、あらかじめ定めた間隔で内部監査を実施しなければならない。

- 一 製品実現計画に定めた実施要領、この省令の規定及び当該品質管理監督システムに係る要求事項に適合していること。
 - 二 実効性のある実施及び維持がなされていること。
- 2 製造業者等は、内部監査の対象となる工程及び領域の状態及び重要性、並びに従前の監査の結果を考慮して、内部監査実施計画を策定しなければならない。
- 3 製造業者等は、内部監査の判定基準、範囲、頻度及び方法を定めなければならない。
- 4 製造業者等は、内部監査を行う職員（以下「内部監査員」という。）の選定及び内部監査の実施においては、客観性及び公平性を確保しなければならない。

- 5 製造業者等は、内部監査員に自らの業務を内部監査させてはならない。
- 6 製造業者等は、内部監査実施計画の策定及び実施並びに内部監査結果の報告及び記録の保管について、その責任及び権限並びに要求事項を手順書の中で定めなければならない。
- 7 製造業者等は、内部監査された領域に責任を有する管理監督者に、発見された不適合及び当該不適合の原因を除去するための措置を遅滞なく採らせるとともに、当該措置の検証を行わせ、その結果を報告させなければならない。

[薬食監麻発第 0330001 号]

56. 第56条（内部監査）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「8.2.2 Internal audit」に相当するものであること。
- (2) 内部監査は、当該製造所において製品の製造管理及び品質管理が適切に行われているかを評価するために、その実効性も含め定期的に実施されていなければならないものであること。他方で以下のような目的のために特別な内部監査を必要に応じて実施すること。
 - ア. 組織変更や手順書の改訂など重大な変更がなされたとき
 - イ. 製品が不適合となる可能性が認められたとき
 - ウ. 是正措置が採られ、それが有効であったか検証の必要性があるとき
 - エ. その他
- (3) 第6項の「内部監査の結果の報告」は、見いだされた不適合と、それらに対する必要な是正措置等を指摘する書面の形式によるものであること。また、原則として内部監査での指摘事項への回答又は対応には適切な期限を設けること。
- (4) 内部監査の結果は、適切に伝達がなされ、必要なものについて適切に管理監督者照査に付されるようにすること。

【解説】

1. 内部監査の計画は、監査中に得られた結果及び客観的証拠に基づいて主眼点の変更が可能となるよう、柔軟性をもたせるべきである。内部監査計画の作成にあたっては、監査対象領域並びに他の関係者（製品受領者、企業監査計画または第三者評価組織等）からの工程入力情報を考慮すべきである。
2. 限定的ではあっても明確な一連の監査は、単一の包括的監査と同等に有効であることがある。このような監査システムは、不十分な領域又は他の重要な領域に特別な注意を払ったり、繰り返し注意を払ったりするために、柔軟に行うことができる。
3. 内部監査は一部又は全部を外注してもよい。

（工程の監視測定）

第五十七条 製造業者等は、工程の監視測定を行う場合においては、当該工程の監視測定に見合う監視測定の方法を適用しなければならない。

- 2 製造業者等は、前項の監視測定の方法により、工程が第十四条第一項の計画に定めた結果を得ることができることを実証しなければならない。
- 3 製造業者等は、第十四条第一項の計画に定めた結果を得ることができない場合においては、製品の適合性を確保するために、修正及び是正措置を適切に採らなければならない。

[薬食監麻発第 0330001 号]

57. 第57条（工程の監視測定）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「8.2.3 Monitoring and measurement of processes」に相当するものであること。

(2) この条は、第5条第2項第1号において明らかにされた工程により構成される品質管理監督システムが、第14条第1項の計画に定めた結果を得ることができることを実証するために、第5条第2項第3号の判定基準及び方法を用いて当該工程を監視測定することを定めているものであること。

【解説】

この条に係るガイダンスはない。

(製品の監視測定)

第五十八条 製造業者等は、製品が製品要求事項に適合していることを検証するために、製品の特性を監視測定しなければならない。

- 2 製造業者等は、前項の監視測定を、製品実現計画に定めた実施要領及び第四十条第一項第二号に規定する手順書に従って、製品実現に係る工程の適切な段階において実施しなければならない。
- 3 製造業者等は、製造出荷可否決定基準への適合性の証拠となる監視測定結果に係る記録等を作成し、これを保管しなければならない。
- 4 製造業者等は、工程の次の段階に進むことの許可及び製造所からの製品の出荷の可否の決定を行った者を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。
- 5 製造業者等は、製品実現計画に定めた実施要領に基づく監視測定を支障なく完了するまでは、工程の次の段階に進むことの許可、製造所からの製品の出荷の可否の決定及びサービス提供を行ってはならない。

[薬食監麻発第 0330001 号]

58. 第58条（製品の監視測定）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「8.2.4 Monitoring and measurement of product」に相当するものであること。
- (2) この条の規定の趣旨は、規格等に適合しない製品等を次工程へ流してはならない、又は出荷を認めてはならないという趣旨であること。この観点から、製品標準書及び手順書を作成すること。また、出荷の可否の決定のされていない製品を出荷してはならないものであること。
- (3) この条の規定を実施する上で、当該職員に外部試験検査機関等を利用して試験検査を行わせ、又は自己の責任で外部試験検査機関等へ試験検査を依頼し、この結果を判定する場合においては、当該試験の委託に関し必要な技術的条件及び検体の運搬時における品質管理の方法、連絡方法等を取り決めておくこと。

【解説】

1. 工程内検査及び試験には、受け入れ材料の合否判定から最終検査に体外診断用医薬品を受け渡すまでのすべての活動が含まれる。工程内検査及び試験は、工程管理と不適合製品の早期発見の両方に利用することができる。
2. 最終検査には、製品の出荷において基本となる活動（調査、検査、測定または試験）が含まれる。以前に実施された検査及び試験結果の記録も参照することができる。
3. 最終検査及び試験の基礎となる指定要求事項には、所定のすべての出荷基準を含めるべきである。これらは当該体外診断用医薬品の種類及びその用途に直接的に関連すべきである。最終検査及び試験は、以前の検査及び試験において確認されていない、所定のすべての出荷基準への適合性に関する客観的証拠を提供すべきである。最終試験には、現実的であるならば、模擬使用条件又は実際の使用条件下で、あるロット又はバッチから抜き取った製品を使用した試験を含めてもよい。
4. 製品が製品要求事項に適合するようにするために測定方法を選択する場合、また製品受領者要求事項を考慮する場合、製造業者等は以下について考慮すべきである。

- ア. 製品特性の種類（後に測定の種類、適切な測定手段、必要とされる精度、必要とされる技能がこれによって決まることになる）
 - イ. 必要とされる設備、ソフトウェア、およびツール
 - ウ. 一連の工程において適切な測定ポイントの決定
 - エ. 各ポイントで測定すべき特性、使用すべき文書及び使用する合否判定基準
 - オ. 製品の選定した特性の観察・検証のポイント（製品受領者が定めたもの）
 - カ. 規制当局によって観察又は実施される必要がある検査又は試験
 - キ. 認定された第三者機関に品質管理監督システムの範囲内で活動を実施してもらうことを製造業者等が意図した、若しくは製品受領者または規制当局が製造業者等に要求した時期及び方法
 - ク. 人員、材料、製品、工程、品質管理監督システムの適格性評価
 - ケ. 検証活動が完了し、承認されたことを確認する最終検査
 - コ. 製品測定の結果の記録
5. 製造業者等の検査及び試験の記録（第九条参照）は、品質に関する要求事項を満たした工程中の製品及び最終製品の評価を容易にすべきである。購買物品は第三十九条の規定に従って検証する。
6. 該当する場合、監視及び測定の記録において以下を行なってもよい。
- ア. 使用した検査・試験手順及び改訂番号を特定する。（第八条参照）
 - イ. 使用した試験設備を特定する。
 - ウ. 試験データを含める。
 - エ. 検査又は試験の責任者が署名し、日付を記入する。
 - オ. 試験した製品数と合格した製品数を明示する。
 - カ. 検査又は試験で不合格となった製品の廃棄と、不合格の理由を記録する。

（特定医療機器に係る製品の監視測定）

第五十九条 製造業者等は、特定医療機器に係る製品について前条の監視測定を行った場合においては、試験検査業務を行った職員を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。

【薬食監麻発第 0330001 号】

59. 第59条（特定医療機器に係る製品の監視測定）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「8.2.4.2 Particular requirements for active implantable medical devices and implantable medical devices」に相当するものであること。
 - (2) なお、特定医療機器に係る製品以外の製品について、追跡可能性を確保するための管理を行うことを妨げるものではないこと。

【解説】

この条は、体外診断用医薬品には適用しない。

（不適合製品の管理）

- 第六十条 製造業者等は、製品要求事項に適合しない製品（以下「不適合製品」という。）について、意図に反した使用若しくは操作又は製造所からの出荷を防ぐよう識別表示による区分がなされ、管理されているようにしなければならない。
- 2 製造業者等は、不適合製品の処理に係る管理及びそれに関連する責任及び権限を手順書に定めなければならない。
 - 3 製造業者等は、次に掲げる方法のいずれかにより、不適合製品を処理しなければならない。
 - 一 発見された不適合を除去するための措置を採ること。

二 特別採用の下で、使用若しくは操作の許可、工程の次の段階に進むことの許可又は製造所からの出荷の決定を行うこと。

三 本来の意図された使用若しくは操作又は適用ができないようにするための措置を採ること。

4 製造業者等は、法令の規定等に適合している場合においてのみ、特別採用による製造所からの製品の出荷がなされるようにしなければならない。

5 製造業者等は、不適合製品の特別採用を行った場合においては、当該特別採用を許可した職員を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。

6 製造業者等は、不適合の内容の記録及び当該不適合に対して採られた措置（特別採用を含む。）の記録を作成し、これを保管しなければならない。

7 製造業者等は、不適合製品に修正を行った場合においては、修正後の製品の製品要求事項への適合性を実証するための再検証を行わなければならない。

8 製造業者等は、受渡しの後又は使用若しくは操作がなされた後に不適合製品を発見した場合においては、その不適合による影響又は起こり得る影響に対して適切な措置を採らなければならない。

9 製造業者等は、その製品について、製造し直すことが必要な場合においては、工程について、元の作業指図と同様の許可及び承認手続きにより新たな作業指図書を作成しなければならない。

10 製造業者等は、前項の許可及び承認を行うに当たり、あらかじめ、製造し直すことが製品に及ぼすあらゆる悪影響を明確にし、文書化しなければならない。

[薬食監麻発第 0330001 号]

60. 第60条（不適合製品の管理）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「8.3 Control of nonconforming product」に相当するものであること。

(2) 「不適合製品」とは、試験検査の結果、製品標準書において定められている規格等に対して不適合であると判定された製品、製造用物質及び構成部品等をいうものであること。同条については、表示内容に変更があった場合にも適用されること。この場合、当該表示に係る変更前の構成部品等について、すみやかに廃棄等必要な措置を講ずること。

(3) 不適合製品が回収されたときは、回収原因の究明等のため、必要な措置がなされるまでの期間、第1項の規定に基づき、意図しない使用若しくは操作又は製造所からの出荷を防ぐよう適切な管理を行うこと。

(4) 第3項及び第4項の規定に基づく特別採用の手続きを適正なものとするために、第2項の手順書の作成に当たっては、例えば該当する具体的な法令の規定等への適合の確認手続きを規定する等、遺漏無きようにすること。

(5) 第10項の規定に関し、製造し直すことが製品に及ぼす悪影響がない場合においても、その旨を明確に文書化することが求められていること。

(6) 第10項の文書化において、必ずしもそのための独立した文書を作成することを求めているものではなく、例えば新たに作成する作業指図書において適切に記載することでも足りるものであること。

【解説】

1. 製造業者等の職員には、不適合製品を適切な時期に確実に発見・廃棄できるよう、工程のあらゆる段階で不適合を報告する権限と責任をもたせるべきである。

管理監督者は、発見された不適合の照査と廃棄を行うための効果的な工程を確実に確立すべきである。

2. 不適合製品には、製造業者等が所有する施設で発生した不適合製品、並びに製造業者等が受領又は配送した不適合製品が含まれる。

3. 製造業者等が手順を設定、維持する際には、以下の目的で行うべきである。

- ア. 不適合にその製品が含まれているか（例、どの製造期間、製造機械又は製品か）及び不適合に含まれる製品数を特定する。
 - イ. 不適合製品と適合製品とを区別できるように不適合製品を識別する（第四十七条参照）。
 - ウ. 不適合製品の存在と出所を文書化する。
 - エ. 不適合の性質を評価する。
 - オ. 不適合製品の処理の代替となる手段を考慮する。
 - カ. 処理方法を決定し、記録する。
 - キ. 処理の決定に沿って後の不適合製品の処理を管理する（例、物理的隔離による）。
 - ク. 不適合の影響を受ける可能性のある相手（該当する場合、顧客も含む）に通知する。
4. 不適合と判定された場合、製造業者等は不適合発生の原因を調査し、原因を取り除く措置を講じるとともに、不適合製品の取扱い（処理）について決定すべきである。
 5. 「修正」とは、再加工又は調整を意味し、既存の不適合製品の処理に関係する。一方、「是正措置」は不適合の原因の除去に関係する（第六十三条参照）。
 6. 不適合製品を使用、合格と判定する、若しくは工程の次の段階に進むことの許可又は製造所から出荷する予定である場合、組織は不適合製品の修正と再評価、又は当該製品をそのまま使用することのいずれかによって使用、合格と判定、工程の次の段階に進むことの許可又は製造所から出荷の決定を下すべきである。

製造業者等は、不適合が存在するときに不適合製品の使用、合格判定、若しくは工程の次の段階に進むことの許可又は製造所から出荷することを選択する場合、製造業者等は「特別採用」を行う。特別採用は、不適合製品の処理に関連があるため、組織の財政的影響を最小限にするために用いる方法である。特別採用が行なわれる状況において、製造業者等は体外診断用医薬品及び付帯サービスに関する規制上の責任を放棄してはならない。それぞれの特別採用は、不適合がどの規制要求事項とも抵触しないことを確実にするために照査するべきである。それぞれの特別採用を承認する組織内の担当者に関する情報は記録に維持し、この記録には規制要求事項が完全に満たされていることを実証する情報を含めるべきである。

7. 既に出荷された製品において不適合が発見された際の取扱い手順には以下のような措置が含まれる。
 - ア. 製品の販売を停止する。
 - イ. 製品の配送を停止する。
 - ウ. 製品受領者へ通知する（使用前の点検の実施、製品の使用に関する追加指針の提供、及び特定の製品の交換という形式をとることもある）。
 - エ. 物理的な返却または製品の廃棄を要求する。
8. 必要に応じて、不適合の原因を特定、修正し、再発を防止するための措置を講じることができるよう、不適合製品に関する情報はすべての該当する職員に提供すべきである（第六十二条参照）。不適合製品に関する情報は、リスクマネジメント活動の照査と更新を必要とすることがある。
9. 製造業者等に返却されたすべての製品は、不適合製品として取り扱うべきである。
10. 汚染のリスク（例、微生物、ウイルス、化学物質、放射能）がある返却製品に対して、有害物質に関する規制要求事項について配慮すべきである。
11. 以下を確実にするため、廃棄と使用しないことにした不適合材料の廃棄に関する管理を確立すべきである
 - ア. その状況が明確に識別される。
 - イ. 適合製品と混同される可能性がない。
 - ウ. 製造工程に再び入る可能性がない。

エ. 安全に廃棄される。

(データの分析)

第六十一条 製造業者等は、品質管理監督システムが適切かつ実効性のあるものであることを実証するために、並びにその品質管理監督システムの実効性の改善の余地を評価するために、適切なデータ（監視測定の結果から得られたデータ及びそれ以外の関連情報源からのデータを含む。）を明確にし、収集し、分析するための手順書を作成しなければならない。

2 製造業者等は、前項のデータの分析により、次に掲げる事項に係る情報を得なければならない。

一 第五十五条第三項の規定により作成した手順書に基づき収集する製品受領者の意見

二 製品要求事項への適合性

三 工程及び製品の特性及び傾向（予防措置を行う端緒となるものを含む。）

四 購買物品の供給者等

3 製造業者等は、前二項のデータの分析の結果に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。

[薬食監麻発第 0330001 号]

6 1. 第 6 1 条（データの分析）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「8.4 Analysis of data」に相当するものであること。

(2) この条に基づくデータ分析の結果は、管理監督者照査に付された際に適切な判断と措置を導くために、適切に整理すること。

【解説】

1. 品質管理監督システムの継続的な適切性及び有効性を検証し、注意を要する傾向又はパターンの有無を判定するため、データを収集、分析すべきである。マイナスの傾向は改善を考慮すべきである。データの分析結果は、管理監督者照査及びリスクマネジメント活動への工程入力情報について考慮すべきである。

2. データの分析は既存の問題または起こりうる問題の根本原因を判定するのに役立つことがあるため、改善のため必要とされる是正措置及び予防措置についての決定の指針となることがある。

3. 品質管理監督システムの有効性の評価のため、製造業者等の関連部門からのデータ及び情報を統合し、分析すべきである。この分析結果は、製造業者等が以下について決定するために使用されることがある。

ア. 製品の適合性の傾向

イ. 顧客要求事項を満たしている範囲

ウ. 工程の有効性

エ. 供給者の実績

オ. 性能改善目標の達成度

(改善)

第六十二条 製造業者等は、その品質方針、品質目標、内部監査の結果、データの分析、是正措置、予防措置及び管理監督者照査の活用を通じて、品質管理監督システムの妥当性及び実効性を維持するために変更が必要な事項をすべて明らかにするとともに、当該変更を実施しなければならない。

2 製造業者等は、通知書の発行及び実施に係る手順書を作成し、当該手順を随時実施できるものとしなければならない。（製品受領者が主体的に通知書を発行し、実施する場合において、通知書の発行に必要な情報を製品受領者に提供するときは、この限りでない。）

3 製造業者等は、製品受領者の苦情について調査を行った場合においては、そのすべてに係る記録

を作成し、これを保管しなければならない。

- 4 製造業者等は、前項の調査の結果、当該製造業者等以外の者による業務が製品受領者の苦情の一因であることが明らかになった場合においては、関連情報を関係する当該者との間で相互に伝達しなければならない。
- 5 製造業者等は、ある製品受領者の苦情について、それに基づく是正措置又は予防措置を行わないこととするときは、その理由について承認し、記録しなければならない。
- 6 製造業者等は、製品に関し、施行規則第二百五十三条第二項各号の事項を知った場合において当該事項を製品受領者に通知するための手順書を作成しなければならない。

[薬食監麻発第 0330001 号]

6 2. 第 6 2 条 (改善) 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「8.5.1 Improvement –General」に相当するものであること。
- (2) 「通知書」とは、第 2 条第 2 4 項に規定されているとおりであり、例えば回収を行う際に関係者に通知する文書が含まれるものであること。
- (3) 第 2 項の「通知書の発行及び実施に係る手順書」においては、次に掲げる手順を含めるべきものであること。
 - ア. 責任者が不在でもその手順が実施できるような管理体制
 - イ. 是正措置の開始を決定する管理者のレベル、及び影響を受ける製品の特定方法
 - ウ. 返品処分の処分。例えば手直し、再包装、廃棄を決定する仕組み
 - エ. 連絡の仕組み
- (4) 通知書への記載事項には、次に掲げる事項が含まれるものであること。
 - ア. 当該製品に係る医療機器又は体外診断用医薬品の名称
 - イ. 当該製品に係る医療機器又は体外診断用医薬品のロット番号又は製造番号
 - ウ. 通知書を発行する理由
 - エ. 予想される危害又は講じるべき処置
- (5) 第 3 項の製品受領者の苦情についての調査は、第 5 5 条の規定も踏まえ適時適切に行うべきものであること。
- (6) 第 6 項の規定を踏まえ、製造業者等であっても、不具合に関する事項を知った場合において当該事項をその製品に係る製造販売業者等に通知するための手順書を作成し、適正に実施することが求められていること。

【解説】

1. 「改善」活動は、製品受領者要求事項を満たすための品質管理監督システムの継続的な適切性・有効性を保証・維持するために必要な、あらゆる変更を特定、実施する活動である。是正措置又は予防措置が必要であることが判明した場合、これは品質管理監督システムが特定の領域において適切ではないか、若しくは十分に有効ではなかったことを示す徴候である。品質管理監督システムを十分に適切かつ有効な状態に戻すために是正措置又は予防措置を行って問題または起こりうる問題を修正することは、改善とみなされる。
2. 製造業者等がある製品に関して受けた製品受領者の苦情は評価すべきである。製品受領者の苦情及び保証の申し立ては、問題の再発を防止するための是正措置、又は問題の発生を防止するための予防措置の対象となるであろう製品欠陥を示す、最も一般的な外部に現れる徴候だからである。
3. 一部の製造業者等は、同じ組織内の他の部門を製品受領者とみなすことがある。この場合、内部の苦情も製品受領者客の苦情として取扱い、処理することができる。不適合製品に関する苦情である場合、これも第六十条の規定に従って取り扱うべきである。
4. 苦情を評価する際に、製造業者等は体外診断用医薬品が以下のどちらの状態であるかについて考

慮すべきである。

ア. その仕様に合致していない。

イ. 仕様に合致しているにもかかわらず、使用中に問題が生じる。

例えば、仕様に合致している体外診断用医薬品に関する苦情は、設計上の欠陥が原因である可能性がある。取り扱いに関連する苦情は、使用説明書が不適切であることを示唆している可能性がある。

5. 製造業者等は、体外診断用医薬品に関するすべての文書及び口頭による製品受領者の苦情を収集・調整する者を正式に任命すべきである。この担当者は、あらゆる苦情（特に傷害、死亡又はなんらかの危険に関連する苦情）を即座に照査する権限を持つべきである。
6. 苦情の調査の結果、製造業者等以外の組織による業務が苦情の一因である可能性が明らかになることがある。他の組織が無関係（例、供給者又は代理店／代理業者）であることも、同じ組織内にあることもある（例、別の部門又は本社）。相手方がどのような組織であろうとも、適切に苦情を調査し、解決するために必要なあらゆる情報が相互に伝達されるような取り決めが必要である。これについては通常、相手方との契約に記載されているものである。
7. 文書化された苦情システムは以下を含むべきである。
 - ア. システム運営についての責任の確立
 - イ. 苦情の評価
 - ウ. 苦情の主要な原因を特定できるよう記録及び統計的要約の作成
 - エ. あらゆる是正措置の実施
 - オ. 製品受領者からの返品と欠陥のある在庫の隔離と廃棄（特に汚染除去の必要性について配慮する）
 - カ. 製品受領者との連絡の保管、及び他の関連記録の保管
8. 苦情調査の記録は、苦情が適切に照査されたことを示す十分な情報（例、以下の有無についての判定）を含むべきである。
 - ア. 仕様に従って使用する上での実際の体外診断用医薬品の不具合
 - イ. 死亡、傷害または疾患があったか
 - ウ. 体外診断用医薬品と、報告された事故または有害事象との因果関係があったか
9. 通常、調査記録には以下が含まれる
 - ア. 体外診断用医薬品の名称
 - イ. 苦情を受けた日付
 - ウ. 使用した体外診断用医薬品のロット番号又は製造番号
 - エ. 苦情報告者の氏名と住所
 - オ. 苦情の性質
 - カ. 調査結果
 - キ. 実施された修正
 - ク. 実施された是正措置
 - ケ. 措置が実施されなかった場合、その理由
 - コ. 調査の日付
 - サ. 調査担当者の氏名
 - シ. 苦情報告者への回答（回答する場合）
10. 製品受領者の苦情は、リスクマネジメント活動の照査及び更新も考慮されるべきである。
11. 国又は地域の規制要求事項は、通知書を指定の規制当局に報告することを要求することがある。一部の国では、「通知書」は、安全で意図した通りに使用するために修正される必要がある体外診断用医薬品、並びに修正不可能で市場から撤去される必要がある不適合体外診断用医薬品に

関する通知を含むとみなされている。また別の国では、通知書は、体外診断用医薬品の安全性及び有効性を維持するため体外診断用医薬品に必要とされる修正の通知であり、市場から除去される必要がある不適合体外診断用医薬品の通知は「リコール」と定義されている。多くの国では、通知書およびリコールを処理するための特別な規制上の手続きがある。これらは品質管理監督システムに含まれなければならない。

- 1 2. 危険及び不適合の性質と重大さ、当該体外診断用医薬品の用途、患者の傷害の可能性、又は規制要求事項への不適合によって、通知書を発したり、国又は地域の規制当局への報告する必要があるか否かが決まる。これらの要因によって措置の緊急性と程度も決まる。
- 1 3. 体外診断用医薬品が製造業者等に返却された場合、合意された是正措置の進捗を監視すべきであり、該当する場合、製造業者等に物理的に返却された製品、現地で廃棄された製品又は現地で修正された製品の量を照合すべきである。

(是正措置)

第六十三条 製造業者等は、発見された不適合による影響に照らし、適切な是正措置を採らなければならない。

- 2 製造業者等は、次に掲げる要求事項を規定した是正措置手順書を作成しなければならない。
 - 一 不適合（製品受領者の苦情を含む。）の照査
 - 二 不適合の原因の明確化
 - 三 不適合が再発しないことを確保するための措置の必要性の評価
 - 四 所要の是正措置（文書の更新を含む。）の明確化及び実施
 - 五 是正措置に関し調査を行った場合においては、その結果及び当該結果に基づき採った是正措置の結果の記録
 - 六 採った是正措置及びその実効性についての照査

[薬食監麻発第 0330001 号]

6 3. 第 6 3 条（是正措置）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「8.5.2 Corrective action」に相当するものであること。
- (2) 第 2 項第 4 号の「所要の是正措置の明確化」には、是正措置の実施責任者の特定、是正措置の実施時期と実施方法等が含まれうるものであること。
- (3) 第 2 項第 6 号の是正措置の実効性についての照査には、採られた是正措置により新たなリスクがもたらされないかについての検証が含まれうるものであること。
- (4) 是正措置を行う場合においては、可能な限り効果的なものとするために、問題となる製品の製品受領者の特定、影響を受ける可能性のある他の製品、工程等の調査、不適合の根本的な原因の把握等に努めるべきものであること。

【解説】

1. 是正措置とは、既に発生した不適合の再発防止のためにとる措置である。不適合製品が含まれる場合、不適合製品は第六十条に従って取り扱い、不適合製品の再発防止のためにとる処置はこの条に従って取り扱う。
2. 是正措置で重要な要素は、品質保証に直接的な責任を有する者への是正措置に関する情報の周知徹底である。
3. 発見された不適合の原因は、是正措置を講じ、再発が防止できるよう迅速に特定されるべきである。これらの原因には以下が含まれる可能性がある。
 - ア. 構成部品等、工程、ツール、設備、又は製品の加工、保存、取扱い（その中の設備及びシステムを含む）を行なう施設の故障、不具合又は不適合
 - イ. 不適切又は実在しない手順及び文書

- ウ. 手順への不準拠
 - エ. 不適切な工程管理；
 - オ. 不十分なスケジュール作成
 - カ. 訓練不足
 - キ. 不適切な作業条件
 - ク. 不適切な資源（人的又は材料）
 - ケ. 固有の工程変動
4. 是正措置への工程入力情報は、以下を含む多くの情報源から生じる可能性がある。
- ア. 検査及び試験記録
 - イ. 妥当性確認試験の結果
 - ウ. 不準拠の記録
 - エ. プロセス監視中の所見
 - オ. 監査所見
 - カ. 現場、サービス又は製品受領者の苦情
 - キ. 規制当局又は製品受領者の所見
 - ク. 職員による所見及び報告
 - ケ. 供給者の問題
 - コ. 管監督者照査の結果
 - サ. 新製品又は改変された製品について収集された情報
 - シ. 公表された文献
 - ス. 同様の製品の故障に関する公表された報告書
5. 実施する是正措置の程度は、問題のリスク、規模、性質とその製品品質に及ぼす影響によって決まり、また関連がある。例えば、内部監査を予定時期に実施できなかったといったあまり深刻でない不適合に比べると、体外診断用医薬品の欠陥に関する不適合があった場合の方がはるかに、不適合の原因特定のための調査のレベル、是正措置の適切性を判定し、検証するための作業、保管する文書のレベルが詳細（広範）に及ぶと思われる。
6. 是正措置は、不当に遅滞することなく実施すべきである。

（予防措置）

第六十四条 製造業者等は、起こり得る問題の影響に照らし、適切な予防措置を明確にし、採らなければならない。

- 2 製造業者等は、次に掲げる要求事項を定めた予防措置手順書を作成しなければならない。
- 一 起こり得る不適合及びその原因の明確化
 - 二 予防措置の必要性の評価
 - 三 所要の予防措置の明確化及び実施
 - 四 予防措置に関し調査を行った場合においては、その結果及び当該結果に基づき採った予防措置の結果の記録
 - 五 採った予防措置及びその実効性についての照査

[薬食監麻発第 0330001 号]

64. 第64条（予防措置）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「8.5.3 Preventive action」に相当するものであること。

【解説】

1. 予防措置は、記録及び他の関連情報源の分析の結果、不適合が起こりうることが判明したときに実施される。

2. 実施する予防措置の程度は、問題のリスク、規模、性質とその製品品質に及ぼす影響によって決まりもし、またそれらと関連がある。
3. 予防措置の開始についての情報源には以下が含まれる。
 - ア. 受け入れ時に不合格となった購買製品
 - イ. 製品の適合性に影響を及ぼす以前の決定が誤りであったという証拠
 - ウ. 再作業を必要とする製品
 - エ. 工程内の問題
 - オ. 損失レベル
 - カ. 最終検査の不全
 - キ. 製品受領者の意見
 - ク. 保証の要求
 - ケ. 工程の測定
 - コ. 統計的工程管理文書
 - サ. 傾向から外れているが仕様外ではない結果の明確化
 - シ. 供給者に関する問題（第三十七条参照）
 - ス. サービス報告書
 - セ. 特別採用の必要性

(了)

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ーサイエンス総合 研究事業)
分担研究報告書

経皮吸収製剤における品質確保に関する研究

分担研究者 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部主任研究官

研究要旨 経皮吸収製剤は、異物のバリアーとしての機能をもつ皮膚に浸透して薬効成分を体内に吸収させるために様々な角質浸透性を向上させるための設計がなされている。そのために特に全身作用を期待する経皮吸収製剤においては、同様に全身作用を期待する他の一般的な製剤と比べて特殊な工夫が剤形に施されている。本研究では、経皮吸収製剤のもつ剤形の特殊性を考慮し、製造工程で管理すべき項目とその管理手法について検討を行うとともに、品質管理で適用するための鋭敏に製剤間の物理化学的な特性の差を検出できる *in vitro* 放出性の評価手法について適切に設定するためのアプローチについて提案することを目的とした。以上の目的について、ニコチン経皮吸収製剤を例として、比較的研究報告の少ないフランチ型拡散セルを用いた *in vitro* 放出性評価について、評価結果の信頼性を低下させる因子について要因分析的手法を用いて検討し、また最適な放出条件を設定する具体的なアプローチの一例を示した。以上の結果から、フランチ型拡散セルを用いた *in vitro* 放出性評価を例として、経皮吸収製剤の製造工程及び品質管理に適用できる簡便で鋭敏な製剤評価手法について提案することができた。また、経皮吸収製剤の品質保証及び品質基準のあり方に関する調査研究として、米国食品医薬品局 (US-FDA) の研究所及び医薬品評価研究センター (CDER) を訪問し、日米欧三極医薬品規制調和会議 (ICH 医薬品調和会議) において重要な役割を担っている US-FDA のレギュレーター及び品質試験関連の専門家と経皮吸収製剤などの品質保証に関する技術的な意見交換を行い、最新の動向を調査した。更に同時に開催された US-FDA 主催 (ISPE 及び AAPS 共催) の科学とリスクに基づく医薬品の品質評価会議に出席し、経皮吸収製剤の品質確保のあり方に関する意見交換や聞き取り調査を行った。

研究協力者

檜山 行雄 国立医薬品食品衛生研究所
知久馬 敏幸 昭和薬科大学
菊池 浩一 昭和薬科大学
肥後 成人 久光製薬株式会社
寺原 孝明 久光製薬株式会社

A. 研究目的

全身作用を目的とする経皮吸収製剤においては、主薬成分が皮膚を浸透して毛細血管等から吸収後、肝代謝を受けることなく全身に循環されるため、効率よく作用を発現させることが可能であり、また有害事象の発現時には、皮膚より剥がすことによってその程度を最小限度に抑えることが可能であるなど、その利点は多く、今後、多くの経皮吸収製剤の開発が期待されている。しかしながら、皮膚は生体への異物からのバリアー機能を有していることから、一般的に薬物の皮膚への浸透性は低く、経皮吸収製剤の開発では、吸収促進剤の添加や、剤形の工夫などが必要な場合が多い。この浸透性の問題を克服するために、製造会社はそれぞれ独自に製剤処方並びに剤形を開発し、その結果として各社の製品が特徴付けられている。このような点から、特に全身作用を目的とした経皮吸収製剤では、内服固形製剤、内服液剤、注射剤などと異なる特殊性を有している製剤であると言える。皮膚適用製剤における添加剤の処方変更などでは、角質が主薬成分の体内への吸収の律速段階となり、*in vitro* 透過速度と *in vitro* 放出速度の間に大きな乖離があるとされること、並びに皮膚透過性においては、皮膚の状態や部位においてばらつきが大きいことから、その製剤の同等性の確認において差の検出が鋭敏な *in vitro* 放出性の評価よりも、膜透過性を考慮したヒト又は動物皮膚を用いた *in vitro* 透過性の評価を主として行うこともあり、各社各様の評価手法・基準を適用していることが現状である。このように、作用部位の状態などにより、

製剤からの主薬成分の吸収が大きな影響を受ける製剤の場合には、少なくとも製剤における物理化学的特性の段階でその品質を厳しくコントロールする必要があり、製剤のライフサイクルを通じた品質の恒常性を確保する上においても、実施される処方変更又は製造工程の軽微な変更に対する管理が適切に実施できるような製剤評価手法を開発することが重要である。更に、頑健性の高い範囲・幅 (Design space) を見極め、工程管理のための指標として適切に取り入れるためにも、鋭敏に製剤の物理化学的特性の差を検出することが可能な評価手法を開発し、導入することが不可欠であると考えられる。本年度は、経皮吸収製剤における剤形の特殊性を考慮し、製造工程で管理すべき項目とその管理手法について検討を行うとともに、品質管理で適用可能な *in vitro* 放出性の評価手法を適切に設定するためのアプローチについて提案することを目的とし、フランツ型拡散セルを用いた *in vitro* 放出性により得られる評価結果の信頼性を低下させる因子とその程度について要因分析的手法を用いて検討した。

また、経皮吸収製剤に関する最新の国際動向を調査するために、米国食品医薬品局 (US-FDA) の研究所及び医薬品評価研究センター (CDER) を訪問し、レギュレーター及び品質試験検査関連の専門家と経皮吸収製剤などの品質保証に関する技術的な意見交換を行うとともに、US-FDA 主催 (ISPE 及び AAPS 共催) の科学とリスクに基づく医薬品の品質評価会議に出席し、各国より参加する医薬品の品質に関する専門家及び開発技術者らと経皮吸収製剤の品

質確保並びに品質基準のあり方について議論を行った。

B. 研究方法

経皮吸収製剤の製造工程における重要パラメーターを抽出するために、今回の研究で用いたテープ剤を例として医薬品 GMP における品質に影響を与える可能性のある重要ポイントを検討した。更に、本研究におけるモデルとなる医薬品について、全身作用を期待した経皮吸収製剤として臨床適用に関することを含めて多くの情報が得られているニコチン経皮吸収製剤を選択した。

ニコチン製剤については、我が国で流通しているのは放出制御機構を有するニコチネル TTS®のみであるため、製剤の構造による放出特性の違いを検討するために、基剤に単純にニコチンを拡散させたモデル製剤を作製した。モデル製剤の調製にあつては、製剤間の差の検出能を検討するために、基剤及び濃度の異なる複数の製剤を作製した。ニコチネル®TTS®については、拡散セルの直径に併せて直径が 36mm のニコチネル®TTS®10 を用いた。

フランチ型拡散の構造の特徴と放出における種々の放出に影響を与える因子を設定し、ニコチネル TTS®及モデル製剤について、それぞれの水放出性を検討した。放出性は経時的な累積放出量を評価パラメータとし、時間の平方根 (\sqrt{t}) との相関により放出速度を求めた。放出性について、測定した範囲における各点間の相関から得られた一次回帰式の傾き (放出量の変化率, 放出速度) について、有意水準 5% で有意差検定を行い、非同等であると推定された場合に差があるとした。また、その他の *in vitro* 放出

性の評価装置として、パドルオーバーディスク並びにシリンダーを用いる方法との放出性の比較を行い、用いる装置による評価結果の相違について詳細な検討を行った。

具体的な操作としては、ニコチネル®TTS®10 及びモデル製剤をワッシャーに貼付し、拡散セル内に試験液を満たした状態で空気が入らないようにワッシャーを設置した後、天板と押さえ蓋並びにクランプを装着した。試験液の温度は、恒温槽から拡散セル外側のウォータージャケット内を水が還流することにより 32.5°C に保持し、またヘリックス攪拌子の回転速度は 400rpm に設定した。

測定時間は放出開始後、5, 20, 40 分、1, 3, 6, 12, 18, 24 時間において、オートサンプラーにより各 0.5mL ずつの試験液を採取した。試験液は 35µg/mL となるように移動相で希釈後、HPLC 測定を行った。

一方、経皮吸収製剤の品質確保並びに品質基準のあり方に関する調査研究においては、ICH の品質に関連するトピックの動向を考慮した企業における経皮吸収製剤の開発研究の現状や今後の品質確保及び基準のあり方を中心に国際的な動向について意見交換及び聞き取り調査を行った。

(倫理面への配慮)

今年度は動物を用いた研究を行っておらず、配慮すべき事項は特になし。

C. 研究結果

(1) 一般的な皮膚適用製剤 (テープ剤) の製造工程と工程管理において注意すべき点

テープ剤を例とした経皮吸収製剤の製造