

ため、スクリーンサイズの変更はレベル2に相当する。ただし、当該スクリーンサイズの変更を行っても溶出性が変わらないことを示すデータがある場合は、レベル1に相当する。また、篩い分けされた原料あるいは中間製品の粒度分布が変わらず、単に粉体の流れを容易にするためのものであれば、製剤の品質にほとんど影響を与えないと考えられるため、レベル1に相当する。

- ② 造粒液量の変更は本指針の対象外である。ただし、造粒液量の変更は一般的に製剤の溶出性に影響を及ぼす可能性があるため、変更した条件で生産を行う前に、生産スケールあるいは小スケールでの検討を実施するか、あるいは開発段階で得られているデータから、溶出性が変わらないことを確認しておく必要がある。
- ③ 攪拌造粒から流動層造粒への変更は、様式・作動原理が異なるためレベル2に相当する。
- ④ 湿式造粒工程における溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は本指針の対象外であるが、一般的に製剤の溶出性あるいは安定性に影響を及ぼす可能性がある。従って、変更した条件で生産を行う前に、生産スケールあるいは小スケールでの検討を実施するか、あるいは開発段階で得られているデータから、製剤の溶出性や安定性が変わらないことを確認しておく必要がある。

《溶出試験》

Q-17 「溶出試験の妥当な理由が確認されている場合」という記載があるが、どのように確認するのか。

- (A) 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）の中で述べられている考え方を参照のこと。

Q-18 通常製剤、腸溶製剤では「規格の溶出試験の条件が識別性に優れている場合」と記載されているが、識別性とは何の識別性を意味するのか。

- (A) 識別性とは、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）のフローチャート#7（2）に記載されている識別性であり、ここでは製法の変化に対する識別性を意味する。

Q-19 規格及び試験方法に設定された溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格に適合することを確認するだけでよいのをレベル1のみに限定した理由は何か。

- (A) 溶出試験規格で生物学的同等性を保証できるのは、通例、限られた範囲の製法変更に対するもので、著しい製法変更の場合までは保証し得ないことによる。広い範囲の製法変更であるのにもかかわらず溶出試験規格への適合を確認することのみでよしとしようとする場合は、それで生物学的同等性を保証し得ることを明確に示す必要がある。

Q-20 溶出試験の f_2 関数による同等性の判定で、急激に溶出率が上昇する場合、溶出率のばらつきが大きく、同等とならないことがある。この場合、適当な統計的手法で溶出に有意差がないことを示せば同等として扱えるか。

- (A) f_2 関数の値が50より小さい場合に、FDAが示している Model dependent confidence region procedure 等の適当な統計的方法で有意差がないことを示せば同等とみなすことができる（Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, FDA, 1997 参照）。

Q-21 溶出試験の規格に適合しなかった場合は、どうするか。

- (A) 溶出試験の規格に適合しないような製法の変更も可能ではあるが、そのような製法変更は、規格の一部変更の扱いとなり、本指針の対象外である。

Q-22 通常製剤・腸溶製剤において、レベル1で認められている規格への適合、識別性の優れた条件での溶出試験が、レベル2で認められていない理由は何か。

- (A) 溶出試験の規格で生物学的同等性を保証できるのは、規格設定の根拠となった試験データにもよるが、通例、軽微な製法変更の範囲に限られ、製法変更が大きいものまで保証するものでない。また、同様に品質にほとんど影響を与えない軽微な製法変更では、pH-溶出プロファイルも変わらず、識別性の優れた条件（例えば、pH6.8）も変わらない可能性が高いが、製法変更が大きい場合、pH-溶出プロファイルが変化し、識別性の優れた条件（例えば、pH6.8）も変わる可能性がある。このような理由から、溶出試験の規格への適合、識別性の優れた条件の溶出試験の適用は、レベル1の変更に限定した。

Q-23 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）では、即放性製剤において規格試験として、溶出試験ではなく崩壊試験を設定できるケースが記載されており、かならずしも溶出試験が設定されるわけではない。そのような製剤はどのような取扱いになるのか。

- (A) 溶出試験規格がなく、崩壊試験のみの規格である医薬品は特殊な例であり、そのような製剤は別途、それぞれの製剤特性に応じて製法変更時にバイオアベイラビリティが変わっていないことを本指針に準じて確認することになる。

Q-24 「治療濃度域が広い医薬品」という表現での「治療濃度域が広い」は不明瞭と考えるが、例示等は可能か。

- (A) 処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインを参照のこと。そこには、「治療濃度域が狭い薬物」のリスト、判断基準が示されているが、それらに該当しない医薬品である。

Q-25 製法変更において難溶性医薬品などの溶出試験を実施する際、規定された時間においてほとんど溶出しない場合、その条件の溶出試験を実施する意味がないのではないか。

- (A) 溶出挙動の同等性の判定基準の一つに、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±6%範囲にあるとある。標準製剤も試験製剤も6時間で明らかに6%以上溶出しないのであれば、溶出挙動を比較する意味がない。成分の物性が変わる場合、様式・作動原理が異なる装置への変更の場合を除いては、レベル1またはレベル2の変更に於いて試験液中の溶解度が低いという理由で標準製剤のほとんど溶出しない場合、試験製剤もほとんど溶出しないと言える。よって、成分の物性が変わる場合、様式・作動原理が異なる装置への変更の場合を除いて、標準製剤を選択する溶出試験において規定された時間での溶出率が6%以下であり、溶解度からみて試験液中に6%以上が溶解しない場合は、その条件において標準製剤と試験製剤の溶出挙動を比較する必要はない（溶出挙動は同等とみなせる）。

Q-26 「妥当な理由がある場合はヒト試験は不要である」とあるが、具体的にどのような場合か。

- (A) 製法を変更しても臨床効果に影響を与えないという説明がなされる場合、あるいは生物学的同等性の観点から、1) 適切な被験者で in vitro/in vivo 相関性が確立されており、当該試験条件の溶出試験結果から生物学的同等性を保証できる場合、2) 消化管の膜透過性が遅い、クリアランスが小さい、あるいは in vivo に比べ in vitro の溶出性が過敏に変化するため、溶出速度の変化程にバイオアベイラビリティが変化せず、溶出試験で生物学的同等性を保証できる場合があげられる。これらのデータは開発段階で得られることが多い。

Q-27 溶出試験による同等性の確認が簡略化できる製剤はないか。

- (A) レベル1または2の変更で、溶出の pH プロファイルの変化がなく、且つ溶出が速やかな製剤は、例えば、水だけで試験することができる。ただし、それを裏付けるデータが必要である。

Q-28 通常製剤・腸溶製剤において、レベル3でも溶出試験規格の妥当性が確認されている場合は、規格試験条件で溶出プロファイルの同等性をもって生物学的同等性を確認できるか。

- (A) 溶出試験規格の妥当性は、製剤特性が類似した製剤に適用し得るもので、レベル3のように製剤特性が大きく異なった場合には当てはまらない。ただし、溶出が速やかである等、妥当な理由があれば、そのようにできる。

Q-29 経時的な溶出プロファイルの変化を調べる試験は実施すべきか。

- (A) 審査資料としては必要とされないが、承認後の実生産ロットで試験を実施するのが望ましい。但し、製法変更が溶出の安定性に影響を与えるおそれがない場合（溶出が速やかな医薬品、溶出に影響を与えない変更等）、当該試験は実施する必要がない。

Q-30 本指針で示されている溶出試験を適用することが適切でない医薬品については、それに代わる溶出（放出）試験あるいは物理化学試験を行うことができるか。

- (A) 生物学的同等性を保証できる試験である等の妥当な理由があれば、適用できる（Q-19 参照）。

以下に、徐放性製剤固有の Q&A を示す。徐放性製剤について、通常製剤、腸溶性製剤と共通する他の項目に関しては、上記の Q&A を参照のこと。

Q-31 本指針の徐放性製剤の範疇に含まれる徐放性製剤とはどのようなものか。

- (A) 徐放性製剤とは、通例、薬効を持続させるため、あるいは副作用を低減するために、薬物を徐々に放出するように設計した製剤である。特殊な例として、時間依存放出型製剤、消化管部位限定放出製剤があるが、そのような製剤は別途、それぞれの製剤特性に応じて製法変更時にバイオアベイラビリティが変わっていないことを本指針に準じて確認することになる。

Q-32 徐放性製剤のレベル1の変更に、通常製剤、腸溶製剤の場合にある「規格及び試験方法に設定さ

れた溶出試験の条件が識別性に優れている場合、規格の溶出試験条件のみで同等性を判定できる。」
という項目がないのは何故か。

- (A) 徐放性製剤では、放出挙動が変化していないこと、特に dose dumping が起こらないことを確認するために通常製剤や腸溶製剤よりも詳細に溶出性を評価する必要がある。溶出試験条件の識別性のみでは溶出性の評価を十分には行えない。規格の溶出試験により同等性を担保できない場合は、pH を変えた複数の試験条件で溶出プロファイルが同等であることを示しておく必要がある。

Q-33 徐放性製剤において溶出に影響を与える添加剤や原薬の物性を変更する場合に、バスケット法が追加されている理由は何か？

- (A) 機械的刺激のある方法で溶出性、特に dose dumping を評価するため。

改正薬事法下における効率的なQMS監査手法のあり方等

研究分担者 浅井 英規 (株)日立ハイテクノロジーズ 主任技師

研究要旨

製造技術の進歩、薬事法の改正に伴い、承認審査制度、製造管理及び品質管理に係る制度を取り巻く環境の変化が著しく、特に、医療機器については、医療機器の製造所の製造管理及び品質管理に関する基準として制定された QMS 省令は ISO13485:2003 に準拠したものになった。また、クラス II 機器の新 GMP 基準適合調査及び製品認証に第三者認証制度が導入されることにより監査主体が国、独立行政法人、都道府県及び第三者認証機関となり多くの機関が関与し、その監査内容のレベルの統一、及び、監査結果の相互利用の観点から監査手法の共通的なシステム監査のガイドライン作成が不可欠である。

本研究では、製造技術等の進歩に即応した、製造所に対する承認前そして承認後の監査のあり方についてリスクマネジメント等の考え方を踏まえつつ効率的かつ有効性の高い監査手法に関するガイドラインを策定し、その有効性を検証するものである。

本年度は、これまでの監査手法の研究結果及び、監査の一般事項、監査指針、監査報告書に関する 3 件の GHTF 法的監査指針文書、FDA 文書等を詳細に検討し、QMS の監査に関する監査主体及び監査員の資質の確保、監査手順の確立、監査報告書の共通化による監査レベルの向上とレベルの平準化に関して検討を行った。特に実際に利用することとなる医薬品医療機器総合機構、都道府県、登録認証機関の 3 つの QMS 調査主体の監査担当者の参加を得て具体的な監査主体及び監査員の資質の確保に関しての提言書、QMS 監査技術文書（J-QSIT）として詳細な QMS 監査の手法・手順、QMS 監査報告書の提案書を纏めた。

本研究の成果である、QMS 調査要領に関する提案書、QMS 監査技術文書（J-QSIT）及び QMS 監査報告書に関する提案に関しては、現状薬事法下における QMS 調査へ適用できるものであり、QMS 調査のレベル向上が期待できる。また、監査主体及び監査員の資質の確保に関しての提言に関しては、薬事法上の制約から直ちに適用できる内容ではないが、QMS 調査の向上に向けた検討項目を明らかにしており、今後の更なる QMS 調査のレベルアップに貢献するものと期待される。

研究協力者(敬称略)

| | |
|-------|--------------------|
| 宮本 裕一 | (独) 医薬品医療機器総合機構 |
| 牧野 勤 | (独) 医薬品医療機器総合機構 |
| 香川 一浩 | 東京都 |
| 南 憲二 | 大阪府 |
| 上甲 修三 | シスメックス(株) |
| 中崎 知道 | ディービーエックス(株) |
| 中村 宗弘 | (株)カネカ |
| 浜原 公幸 | (株)日立メディコ |
| 池田 志郎 | 日本光電工業(株) |
| 鳥井 賢治 | (財) 医療機器センター |
| 青山 憲二 | (株)医療機器法規制 QMS 研究所 |
| 村山 靖 | テュフズードジャパン(株) |
| 長谷川明郎 | 日本医療機器産業連合会 |

A. 研究目的：

医療機器では、平成17年度より施行された改正薬事法の下に、新たなQMS（品質管理監督システム）省令が施行され、プロセスマネジメントにより医療機器の品質を確保する手法となってきた。この中で妥当な監査手法の構築は、我が国の医薬品医療機器等の品質、安全性及び有効性の確保のために不可欠なものであり、承認前監査、外国製造所監査、新たな承認事項等変更手続に対応した監査、登録認証機関による監査等の新たな制度に対応するため、早急にQMSの監査手法の確立が待たれている。

本研究では、リスクマネジメントに基づき、製造技術等の進歩に対応可能な、製造所に対す

る承認前監査、承認後監査のあり方について検討するとともに、構築した監査手法の有用性を検証することとし、諸外国との相互認証を踏まえた、システム監査等製造所全体の監査、特定の品目に特化した監査、書面監査を組み合わせた総合的監査手法体系の構築並びに合理的な監査手法の開発及び検証とシステム監査手法の具体的な例示及び製造方法等の変更に対する効率的監査手法の確立に取り組むものである。

B. 研究方法：

本年度は、3年間の研究の最終年度にあたり、QMS 適合性監査に関して、これまでの監査手法の研究結果として翻訳及び監査を行い、有用性を検討してきた医療機器規制国際整合化会議第4研究班（GHTF/SG4）にて開発されている医療機器の法的監査に関する指針文書（第1部 一般要求事項、第2部 法的監査戦略、第3部 法的監査報告）及び米国 FDA の監査指針文書を元にして、QMS の監査に関してその監査主体及び監査の内容に必要な要件に関して、具体的な提言内容の検討を行った。特に、効果的な監査の要点と QMS の監査に関する監査主体及び監査員の資質の確保、監査手順の確立、監査報告書の共通化による監査レベルの向上とレベルの平準化に関して検討を行った。また、実際に利用することとなる医薬品医療機器総合機構、都道府県、登録認証機関の3つの QMS 監査主体の監査担当者の参加を得て具体的な監査主体及び監査員の資質の確保に関しての検討、QMS 監査技術文書として詳細な QMS 監査の手法・手順、QMS 監査報告書に関する検討を実施し具体性を持たせた提案の検討を行った。

C. 研究結果

1. 効果的なQMS監査に必要な要件

医療機器及び体外診断用医薬品の製造所（製造業者）に適用される QMS 省令は、省令中でも「ISO 13485:2003 年版を踏まえたものとし一層の国際的な整合性の確保を図るこ

と」と記載されている。国際的な整合性の確保の観点より、GHTF 文書、FDA ガイダンス等の研究の結果、効果的かつ均一な QMS 監査を実施するための課題として以下の3点が必須であることが明確となった。

- ・ 監査員・監査チームの力量の適正化
- ・ 監査プロセスの明確化
- ・ 監査報告書記載内容の確立

2. 個々の課題に関する検討

1) 監査員・監査チームの力量の適正化

監査員の力量は品質管理監督システム適合性評価の適切性に影響するものであり、各監査権者は適合性評価に重要な影響を与える監査員の資質を確保するため、有効な取り組みの確立及び実施が必須である。

GHTF SG4 指針パート 19.0 項「資源」9.2 「監査チームの力量」に記載されているように、監査チームは、十分な力量を確保しなければならない。一方、日本国内には複数の監査権者が存在しており、諸外国と比較しても特異である。同一監査権者内においても監査の手法や質を、監査員によらず同等レベルに維持することは容易ではないが、監査の質の同等性とその維持は、特に力点を置く必要のあると考えられる。SG4 指針のこれらのセクション等は有効であり、通知等に取り入れることを提言する。これにより、監査権者の質の向上・確保を図ることができる。また、監査員の認定制度も有効であると考えられる。

その他、QMS 省令及び関係規則の理解は容易でないこと、各監査員間における知識・経験の承継は困難であることから、監査員の力量の確保のためには、教育・訓練が必須であり、監査員の「支援」及び「訓練」を行う組織・機関の検討が必要であると考えられる。

2) 監査プロセスの明確化

監査の方法に関する平準化のための監査手法の確立監査の手順・流れについては、QMS 調査要領等にて確立されているが、具体的な監

査・検証手順等に関してまとめられたものが発行されていない。具体的な監査内容に関しては GHTF/SG4 指針のサブプロセス監査の要素のみが取り入れられたにとどまりさらなる改善が必要であることが確認された。特に我が国には監査権者が 47 都道府県、12 の登録認証機関、総合機構と複数の監査権者が存在するという事情から、実践に活用できる詳細な設問を含む監査手順を検討し、文書化することは有効であることが明確になった。

詳細な GHTF/SG4 文書、FDA ガイダンス等の検討の結果、GHTF/SG4 のサブシステム監査の手法と質問内容は非常に有効であるがより詳細な手順及び技術的解説がさらに必要であることが明らかになった。本研究では、このために、GHTF/SG4 指針の第 2 部のサブシステム監査方法を生かし、この詳細な内容に関しては、QMS 調査要領を基本とし ISO13485:2003 と QMS 省令の相違点を該当する項目では明確にしつつ FDA の Quality System Inspection Technique の内容に書かれている監査ガイダンス内容の良い点を参考にして、日本版監査技術指針文書 (J-QSIT Japanese Quality System Inspection Technique) を試験的に作成した。

この J-QSIT は国内監査主体及び製造業者が実際に利用できるレベルの詳細度であることが必要であり、以下のサブシステムの個々のプロセス審査に関してその質問内容、順序、詳細内容を記載したものとして作成した。

3) 監査報告書記載内容の確立

監査報告書は QMS 監査の最終的なアウトプットであり、監査対象製造業者等にとって改善のための有効な情報を提供するものである。さらに次回以降の有効な QMS 監査を実施し、3つの監査権者によるそれぞれの QMS 監査結果を相互に受け入れ可能とするため極めて重要なものでもあるため、必要かつ十分な情報が記載されるべきである。

今回、GHTF 文書「医療機器製造業者の品

質マネジメントシステムに対する法的監査指針パート3：法的監査報告」(発行 2007 年 10 月 9 日)と薬食監麻発第 1130005 号平成 17 年 11 月 30 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「GMP/QMS 調査要領について」を比較し、その差異を明確にした上で、QMS 監査結果報告書(案)を作成した。

本案に基づき、QMS 監査報告書をさらに有効に活用することが監査の均一化さらに監査結果の相互活用を推進すると考える。

4) 参考文献・資料

- ・平成 16 年厚生労働省令第 169 号(GMP/QMS 省令)
- ・平成 17 年 3 月 30 日薬食監麻発第 0330001 号 (GMP/QMS 施行について)
- ・平成 17 年 11 月 30 日薬食監麻発第 1130005 号 (GMP/QMS 調査要領について)
- ・医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査指針 パート1：一般要求事項 (GHTF/SG4/N28R4:2008)
- ・医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査指針 パート2：法的監査戦略 (GHTF/SG4/N30R20:2006)
- ・医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査指針 パート3：監査報告書 (GHTF/SG4/N33R16:2007)
- ・米国FDA 品質システム監査技術指針 (Quality System Inspection Technique)

D. 考察

現在、厚生労働省より出されている QMS 調査要領と、これまでに、GHTF/SG4 にて開発されている医療機器の法的監査に関する指針文書(第 1 部 一般要求事項、第 2 部 法的監査戦略、第 3 部 法的監査報告)及び FDA の監査技術文書を元に具体的な内容の検討を実施し、以下の 3 点を中心に検討を行い、提案文書、監査技術指針文書 (J-QSIT)、報告書提

案文書を作成した。

- ・ 監査員・監査チームの力量の適正化
- ・ 監査プロセスの明確化
- ・ 監査報告書記載内容の確立

しかしながら、現在の法的枠組みの中では、監査主体及び監査員の能力等に関する観点からはその改善が難しいことが確認されたが、監査レベルの維持と共通化のために不足している監査員の力量、資格等の点からの提言として今後の規制改定時にはさらなる監査レベルの向上に向けて活用できるものであると考える

GHTF/SG4 指針第一部に記述のある監査権者の組織管理の重要性も検討された。監査権者は、品質管理監督システムを確立し、文書管理、記録の管理、マネジメントレビュー(管理監督者照査)、内部監査、是正処置予防処置等のシステムは当然その有効性の維持の観点から構築、維持されるべきである。しかし、国内の品質管理監督システム適合性監査の監査権者が現在構築している品質管理監督システムの適切性に関し、国内各監査権者の監査結果の相互認証を更に推進するために、また外国当局にも適切であることを確信させるためにも、適切な仕組み等の検討、確立及び実施が必要であると示された。国際的に品質管理監督システムの監査権者である監査機関が順守すべき基準として ISO/IEC 17021:2006 があり、GHTF SG4 指針パート 1 にも参照されており、登録認証機関には、薬事法施行規則により、実質的に ISO/IEC 17021:2006 が要求されており、定期的に厚生労働省の査察を受けている、一方、総合機構・都道府県に対しては、現状、品質管理監督システム適合性監査の監査権者として持つべき最低限の品質管理監督システムが、QMS 調査要領に記載されているが、これが適切に確立、実施されていることを確認する仕組みについては明確ではないことが明らかになった。

海外の監査権者との監査結果の相互利用は、リソースの重複の防止と有効な監査の実施の

観点から非常に重要な問題である。

EU-USA 間の MRA(U.S. / EC Mutual Recognition Agreement)、また USA-Canada 間の PMAP(Pilot Multipurpose Audit Program)等の相互認証又は結果として実質的な相互認証が現実化されつつある。一方、我が国と USA、EU 及び他の GHTF メンバー国等との QMS 監査結果の相互認証は、監査の手順及び QMS 省令と ISO13485 との乖離から進展が進みにくいことが考えられる。ISO13485 との整合化を進める必要があり、今後の改訂に対して整合化を進めることが重要であると思われる。

なお、QMS 調査とは別ではあるが、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のための QMS を考えると、QMS 省令の徹底は重要である。しかしながら比較的規模の小さい企業において、QMS 省令の理解や情報が十分ではなく、そのシステム構築に苦慮していることから、これらの企業の QMS 構築に関する相談等の QMS 構築支援の体制も考慮すべきとの考え方も明らかにされた。

E. 結論

本年度は、これまでの監査手法の研究結果を元に、国際整合を配慮し、3 年計画の最終年度として、QMS の監査に関する監査主体及び監査員の資質の確保、監査手順の確立、監査報告書の共通化による監査レベルの向上とレベルの平準化に関して特に GHTF の監査戦略文書を元に検討を行った。結果として、監査主体及び監査員の資質の確保に関しての提言書及び現状の QMS 調査要領に関して特に QMS 監査時の提出文書等に関する改定案を纏めた。監査手順の確立に関しては、プロセス監査の方向性を検討し、QMS 監査技術文書 (J-QSIT) として詳細な QMS 監査の手法・手順を作成した。QMS 監査報告書に関しては、記載内容を明確化し共通化利用できる形の提案書を纏めた。本研究の成果である、QMS 調査要領に関する提案書、QMS 監査技術文書 (J-QSIT) 及び

QMS 監査報告書に関する提案に関しては、現状薬事法下における QMS 監査へ適用できるものであり、QMS 監査のレベル向上が期待できる。また、監査主体及び監査員の資質の確保に関しての提言に関しては、薬事法上の制約から直ちに適用できる内容ではないが、QMS 監査の向上に向けた検討項目を明らかにしており、今後の更なる QMS 監査のレベルアップに貢献するものと期待される。

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

添付資料 1

医療機器製造業者の品質管理監督システム調査についての提言

医療機器及び体外診断用医薬品製造業者の品質管理監督システム調査 についての提言

1. まえがき

今回の提言の狙いは、複数調査権者の調査レベルの平準化と調査員の資質の確保を促すことである。下記にポイントを箇条書きにする。詳細については次項以降に報告する。

- ・パート1文書の取扱い、例えば、調査員の力量のセクション等は有効であり、通知等に取り入れることを提言する。これにより、調査権者の質の向上・確保を図る。
- ・調査の手順・流れについては、既発行の調査要領等にて確立されているが、改善の余地はある。日本版 QSIT (Quality System Inspection Technique)の作成を提言する。
- ・当該調査要領に記載のない調査員の資質の確保については、SG4 指針パート1文書の9.0「資源」を反映する必要がある。
- ・調査員の力量は品質管理監督システム適合性評価の適切性に影響するものであり、各調査権者は適合性評価に重要な影響を与える調査員の資質を確保するため、有効な取り組みの確立及び実施が望まれる。

2. 全般的検討・提言

医療機器及び体外診断用医薬品の(以下医療機器等)製造所(製造業者)に適用される QMS 省令は、省令中でも「ISO 13485:2003 年版を踏まえたものとし一層の国際的な整合性の確保を図ること」と記載されている。国際的な整合性の確保の観点より、通常の、品目毎、又は一定期間毎に行われる医療機器等製造業者の品質管理監督システム調査(QMS 調査)を分析してみると、

- ・調査員・調査チームの力量の適正化、及び
- ・調査プロセスの明確化

が重要な課題であることが明確になる。これら二課題に関する提言等は次項以降に述べる。

その他全般的な事項として、医療機器等製造業者の品質管理監督システムの調査の基になる QMS 要求事項に関して、我が国の QMS 省令は ISO 13485:2003 要求事項に、追加した要求事項があることである。

- ・日本 QMS 省令=ISO 13485:2003 要求事項+追加要求事項

QMS 省令が上記構成になっていることは国内法規制関連文書等にも明確にされている。しかし、海外監督官庁及び海外製造業者の一部に理解されているか懸念する意見があった。

また、医療機器関連法令を改正する際には、QMS 省令を改正し ISO 13485 との完全な整合性を求める意見もあった。

3. 条項別検討・提言

3.1 第二節「品質管理監督システム」 / 指針パート 1 8.0 「マネジメント」

第5条「品質管理監督システムに係る要求事項」等 / 8.2 「品質管理監督システム」 関連:

指針パート1の8.0項「マネジメント」に記述されているように、品質管理監督システム適合性調査の調査権者は、品質管理監督システムを確立し、文書管理、記録の管理、マネジメントレビュー(管理監督者照査)、内部監査、是正処置予防処置のシステムは構築、維持されるべきである。しかし、国内の品質管理監督システム適合性調査の調査権者が現在構築している品質管理監督システムの適切性に関し、国内各調査権者の調査結果の相互認証を更に推進するために、また外国当局にも適切であることを確信させるためにも、適切な仕組み等の検討、確立、実施、また必要時には、監督官庁によるシステムの有効性の検証の実施が必要であるとの意見が多く述べられた。

尚、国際的に品質管理監督システムの調査権者である調査機関が順守すべき基準として ISO/IEC 17021:2006 があり、GHTF SG4 指針パート1にも参照されている。

(1) 登録認証機関(RCB):

薬事法施行規則により、実質的に ISO/IEC 17021:2006 が要求されており、定期的に厚生労働省の査察を受けている。

(2) 総合機構・都道府県:

現状、品質管理監督システム適合性調査の調査権者として持つべき最低限の品質管理監督システムが、通知「(薬食監麻発第 1130005 号) GMP/QMS 調査要領について」に記載されている。但し、これが適切に確立、実施されていることを確認する仕組みについては明確にされていないのではないかと意見があった。

3.2 第4節「資源の管理監督」 / SG4 指針パート1 9.0 「資源」

配布資料(資料番号 2-1)の研究計画書「8. 研究の概要」、「他監査者による監査結果の有効活用」には「外国当局との協調を含む」と記述されている。この記述は、日本の調査権者が実施した品質管理監督システム調査の結果を外国当局との相互認証に活用することを意図したものである。

EU-USA 間の MRA(U.S. / EC Mutual Recognition Agreement), また USA-Canada 間の PMAP(Pilot Multipurpose Audit Program)等の相互認証又は結果として実質的な相互認証が現実化されつつある。一方、我が国と USA, EU 及び他の GHTF メンバー国等との QMS 調査結果の相互認証は進展していないのではないかと懸念する意見が多く出された。

相互認証実現のための検討・提言:

(1) 改善の検討・提言

GHTF SG4 指針パート1 9.0 項「資源」 9.2 「監査チームの力量」に記載されているように、調査チームは、十分な力量を確保しなければならない。一方、日本国内には複数の調査権者が存在しており、諸外国と比較しても特異である。同一調査権者内においても調査の手法や質を、調査員によらず同等レベルに維持することは容易ではないが、調査の質の同等性とその維持は、特に力点を置く必要のあると考えられる。

これらの観点から、

- ① 各調査実施機関における調査の同等性、
 - ② 各調査権者、とくに行政機関に所属する調査員の力量の確保
- に関してなされた議論について有効と思われる方法を以下にまとめる。

まず、国内調査主体の必要なレベルまでの、及び維持のための教育・訓練をおこなうことを考える。これには、都道府県の中には、対象となる医療機器等製造業者が若干社しかない調査権者もあることを考慮すべきである。これら都道府県においては、QMS 省令及び関係規則の理解は容易でないこと、及び異動もあることによって各調査員のレベルアップはいうにおよばず、各調査員間における知識・経験の承継は困難な場合があると言われている。都道府県の調査員の「支援」及び「訓練」(下記「参考」参照)を行う組織・機関の設立・設置を求める意見があった。加えて、都道府県の調査員の「認定」制度の設立を併せて求める意見があった。

これとは別に、比較的規模の小さい企業において、QMS 省令の理解や情報が十分ではなく、そのシステム構築に苦慮していることから、これらの企業の QMS 構築に関する相談等の「QMS 構築支援」の体制も考慮すべきとの意見があった。

下記はこれらの要望を実現する場合の案として検討されたものである。尚、いずれも新規の活動であり、人的な課題及び新たな費用発生の処理を解決することが求められる。

参考:

「支援」: 調査チーム/調査員が、調査中に疑問が生じた場合、その場から、例えば電話にて、専門家に解釈を確認できる。

「QMS 構築支援」: 中・小・ベンチャー企業等の相談に対応する機関を設置する。

「訓練」: 新規に任命された法的調査員の教育、力量維持の訓練、特定項目の専門教育などを行う。

「認定」: 調査員の力量の認定(試験等)を行う。

案 1: 「支援」、「訓練」、「認定」を最適と考えられる、下記の別々の機関にて行う。

支援: 調査チーム/調査員の支援を機器センターにて行う。

QMS 構築支援: 中・小・ベンチャー企業等の支援窓口も機器センターに設置し、QMS の構築、さらに、製造販売認証申請、保険点数関連の相談対応を行う (FDA 中小企業支援局の活動をイメージ)。尚、現在おこなっている登録認証機関としての活動と相談活動とをどうするかを明確にする必要がある。

訓練: 総合機構

案 2: 調査チーム/調査員の「支援」及び「訓練」の力量を各都道府県に。「認定」は案 1 と同じ。

調査チーム/調査員の支援及び訓練: 各都道府県に、調査員の専門知識と力量をより重要視し、専門知識及び経験を備えた専門家を育成・維持する。尚、専門家が長年勤務することを想定し、公平性を維持するため、また評価に偏りが生じない配慮が必要との意見があった。例えば、同一製造所の調査は同一のチームリーダーによる調査は、連続して 3 回までとする等の検討が必要である。

参考:アメリカ MDUFMA Section 704(g)(6)(A)(iv)(I):

原則、AP (Accredited Person(第三者認定調査機関)による同一製造所に対する連続の調査は、4年の期間を超えて行うことはできない(APによる2回の完全な調査、各調査が2年の期間以内に完了)。この後の調査はFDAが実施する。

認定: 監視指導・麻薬対策課監視指導室

(2) 将来の法規制改正時に向けた検討・提言

案 3: 登録認証機関に調査実務の委託ができるようにする

品質管理監督システムに関しては、承認品目・認証品目に関わらず、各都道府県が必要と判断した場合には、登録認証機関に調査実務の委託ができるようにする。但し、調査の計画、適合状況の最終評価は各都道府県が行う。

この場合、委託する場合、発生費用は増加するので、この対応につき事前に検討する必要がある。

登録認証機関との比較において、一品目に関連して二つ以上の都道府県に製造所がある場合の関連都道府県間の連携を更に明確に確立することが望まれるとする意見が出された。

案 4: 承認品目・認証品目に関わらず、品質管理監督システム調査は全て総合機構が行う実現には予算・人的資源確保が重要課題となる。

案5: 都道府県も海外製造所の QMS 調査を可能とする

都道府県は製造販売業の許可権者でもあることを考慮し、海外製造所の QMS 調査も可能とする。例えば、輸入販売している企業からの回収報告では、海外製造所での製造工程に起因する回収もあるため、関連する都道府県が総合機構と重複しないよう調整し、海外製造所の QMS 調査が実施できるようにする。これによって、回収品目の一貫した QMS 調査ができる。

なお、手数料、人的な課題は、検討しなければならない。

3.3 SG4 指針パート1 10.0「監査プロセス」

配布資料(資料番号 2-1) 研究計画書 「9. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点」中の (1) 国内監査主体 「共通的なシステム監査のガイドライン作成」に関連して下記の検討がなされた。

通常の、品目ごと、又は一定期間毎に行われる品質管理監督システムに対する調査にあたっての留意事項、調査の進行及び調査報告書の作成・交付までの手順等については関連通知書等にて説明はなされていると考える。しかし、米国食品医薬品省(FDA) 医療機器・放射線保険センター(CDRH) が業界の協力を得て作成・発行した QSIT ガイド書”Guide To Inspections of Quality System ”(QSIT: Quality System Inspection Technique)に記載されている工程(サブシステム)ごとの具体的な調査・検証手順等に関してまとめられたものが発行されていない。特に我が国には調査権者が 47 都道府県、12 の登録認証機関、総合機構と複数の調査権者が存在するという事情から、実践に活用できる詳細な設問を含む調査手順を検討し、文書化することは有効であるとの意見が出された。多くのメンバーからも、QMS 省令の要求事項への適合性評価のための、日本版 QSIT を作成することが望ましいとの意見が述べられた。

「調査プロセスの明確化」は単に調査の質の維持・向上にとどまらず、国内及び外国当局と調査結果を有効活用し合うために重要である。推進のステップのひとつとして下記を提言する。

QMS 省令に基づき、SG 4 成果物 パート 2「法的監査戦略」を参考にし、FDA の QSIT の主旨を生かし日本版 QSIT「J-QSIT」を作成する。作成時のポイントとして、“Narrative”(叙述)に通知「GMP/QMS 調査要領について」を基本とし、FDA QSIT と対比・確認しつつ記述することとの意見があった。この J-QSIT は国内調査主体及び製造業者が実際に利用できるレベルの詳細度であることが必要である。尚、英訳版も作成できると、「QMS 省令=ISO 13485:2003 要求事項+追加要求事項」であることを外国当局及び海外製造業者に一層理解してもらうことに有効と考えられる。そのためにも J-QSIT の記述では、該当する項目においては、

「ISO 13485:2003 要求事項」 + 「QMS 追加要求事項」

との明確な書き分けを求める意見も出された。またフローチャートにおいても FDA QSIT と同じ考えで統一することを求める意見があった。

4. あとがき

本報告書をまとめるにあたり、メンバーから、各調査権者がそれぞれの調査員の力量の確立・維持のためにおこなっている取り組みにつき報告を頂いたので本項に参考情報として記載しておく。

(1) 登録認証機関

薬事法施行規則第 116 条において、登録認証機関への要件として、国際標準化機構及び国際電気標準会議が定めた製造管理及び品質管理の方法の調査を行う機関に関する基準への適合、即ち ISO/IEC 17021:2006 への適合が要求されている。また基準への適合性について厚生労働省による定期的な査察も実施されている。そのため登録認証機関間によるレベルの差という課題はあるにしても、基本的には、各登録認証機関における ISO/IEC 17021:2006 に基づいた調査員の教育訓練及び資格認定が実施されているものと考えられる。

(2) 総合機構

医療機器業界に在籍経験のある嘱託職員、または都道府県にて薬事監視員の経験を有する職員を核として、調査チームを編成し、OJT を基本とした教育・訓練を行っている。調査手法に係る研修としては、薬事衛生管理コースの修了や厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課主催で大手の登録認証機関で実施する 3 日間の GMP/QMS 専門分野別研修の受講等がある。平成 17 年 4 月以降、QMS 調査実施担当者の異動は 5 件あり、いずれも QMS の調査経験が 3 年に達しないタイミングで異動している。現在 QMS 調査を 3 年以上継続的に担当してきた職員は 4 名である（うち嘱託職員 2 名）。主任調査員の資格要件は別途検討中とのことである。

(3) 都道府県

厚生労働省の開催する教育と各都道府県が自主的に開催するトレーニングより構成される。医療機器等製造業者数が多い都道府県では、知識及び経験の伝承も適切に実施されていると推測できるが、対象企業数が若干しかない都道府県においてどの様にすべきか、早急な検討、改善が必須と考えられる。

研修システム実施例:

医療機器の監視員は、ISO 9001 や電気安全規格に関する外部研修に参加し、厚生労働省主催の薬事衛生管理コース（約1か月）及び厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課主催で大手の認証機関が実施する3日間のGMP/QMS 専門分野別研修を受講している。また、医薬品も含めて2か月毎に、薬事監視員研修を行い、内部研修を行っている。医療機器に特化して、調査員の質の確保として、平成17年度から、より積極的に外部研修を取り入れており、外部研修を次の3つのコースに分類して、調査員の質の向上を行っている。調査員は、通常、いずれか又は複数の研修を受けた後、OJT を基本としてトレーニングを行っている。

上級：ISO 13485 内部監査員養成コース（2日間、GMP/QMS 専門分野別研修とは別）

中級：ISO 9000 内部監査員養成コース（2日間）

初級：ISO 9000 や ISO 13485 の要求事項解説コース（1日）

5. 主要参考文献・資料

- ・厚生労働省令第169号(GMP/QMS 省令)
- ・薬食監麻発第0330001号 (GMP/QMS 施行について)
- ・薬食監麻発第1130005号 (GMP/QMS 調査要領について)
- ・医療機器等製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査指針 パート1：一般要求事項 (GHTEF/SG4/N28R4:2008)

以上

添付資料2

通知「GMP/QMS調査要領について」の見直し提言について

通知「GMP/QMS調査要領について」の見直し提言について

まえがき

本提言は、厚生労働科学研究「改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方等」浅井研究班にて、通知「(薬食監麻発第 1130005 号)GMP/QMS調査要領について」を見直し、その結果を提言するものである。

なお、講評、指摘事項書については、「法的監査報告グループ」が見直し提言がされているので、本提言では触れていない。

第1. QMS調査の分類

1. GMP/QMS調査は、製造販売承認(製造販売承認事項の一部変更承認を含む。)又は輸出品の製造に関連して製造販売業者又は製造業者が申請して受けることと定められている調査(以下「適合性調査」という。)と、法第69条第1項若しくは第3項又は第69条の2第1項の規定に基づく立入検査等(以下「69条調査」という。)並びに第75条の2第1項第2号及び第3号、第75条の2第3項、第75条の4第1項第1号若しくは第2号又は第75条の4第3項において準用する第75条の2第3項の規定に基づく検査等(以下これらを総称して「立入検査等」という。)に分類されること。さらに立入検査等については、その目的等により「通常調査」と「特別調査」に大別される¹。69条調査については薬事監視員又は法第69条の2第3項の政令で定める資格を有する独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」という。)の職員が行うものであること。
2. 適合性調査については、さらに承認(認証)前適合性調査と承認(認証)後等適合性調査に分類され、それぞれ根拠となる法の条項ごとに次のような調査から構成される。
 - (1) 承認(認証)前適合性調査
 - ア. 承認(認証)申請に係る適合性調査(法第14条第6項根拠/認証;法第23条の2第3項)
 - イ. 承認(認証)事項一部変更承認申請に係る適合性調査(法第14条第9項において準用する第14条第6項根拠/認証;法第23条の2第4項)
 - ウ. 外国特例承認(認証)申請に係る適合性調査(法第19条の2第5項において準用する第14条第6項根拠)
 - エ. 外国特例承認(認証)事項一部変更承認申請に係る適合性調査(法第19条の2第5項において準用する第14条第9項において準用する第14条第6項根拠)
 - (2) 承認(認証)後等適合性調査
 - ア. 既存承認(認証)に係る定期適合性調査(法第14条第6項根拠/認証;法第23条の2第3項)
 - イ. 既存外国特例承認に係る定期適合性調査(法第19条の2第5項において準用する第14条第6項根拠)
 - ウ. 輸出品製造に係る適合性調査(法第80条第1項根拠)
3. 立入検査等は、次のように分類される。このうち、「通常調査」とは、定期的に医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断用医薬品QMS省令の規定を遵守していることを確認するものであり、「特別調査」とはその他予見できない事情により遵守状況を確認する必要がある場合において行われ(いわゆる“for-cause inspection”)、監視指導としての側面も併せ持つものであること。

¹ 適合性調査のうち定期的なものと通常調査とをあわせて「サーベイランス調査」と分類することもできること。

(1)「通常調査」

(2)「特別調査」

ア. 改善内容確認(適合性調査として行うものを除く。)

イ. 次のような外部要因が該当する場合：

i) 入手した当該機器に関する製造販売後の監視データが、QMS省令の重大な欠陥を示唆している場合

ii) 安全性に関する重大な情報を調査権者が知った場合

ウ. 大幅な変更が製造業者に発生し、それが法令に基づいて報告され調査権者が知るところとなり、それが製造業者の規制要求事項に対する適合状態の判定に影響を及ぼす可能性がある場合

エ. その他

第2. QMS調査の基本的留意事項

1. 計画的実施：QMS調査は、特に外国製造所の調査をはじめとして多大な資源を要することから、調査権者は、年度当初に従前の実施状況等を勘案の上、年次計画を定め、利用可能な資源に照らして実際の、現実的な計画となっているか所用の確認を行うようにすること。また、個別調査についても、調査実施前に可能な限り調査対象製造所について主体的に情報を得て計画的に進めるようにすること。
2. 調査権者間の連携：QMS調査において、調査権者である総合機構と都道府県とは、密接に連携及び協力を図るほか、登録認証機関のQMS調査に係る利用可能な情報を適宜活用すること。
3. 監視指導との関係：QMS調査は、一般的に無承認品、不正表示品その他不良品そのものの発見を主たる目的とするものではない(これを主目的とする立入検査等を除く。)が、万一発見した場合においては薬事監視指導要領の規定に基づき適切かつ迅速に処理すること。
4. 調査の品質管理監督システム：調査権者は、様々な製造所においても、調査の深さ、不備の探知能力、不備の程度の判断能力、是正措置・予防措置の提案能力等の観点から正確かつ整合性のとれた調査を実施することを確保するため、別紙1の指針に基づき調査の品質確保を図ること。
5. 自主的改善等：製造販売業者及び製造業者等は、機器・体外診QMS省令の規定に基づき、十分に品質が確保できる管理体制等の下で医薬品等を製造し、また、より高い品質が確保できるように改善等を図っていくことが求められている。調査権者は、調査の実施に当たっては、不備の特定と原因究明に努める一方で、調査に支障のない限りにおいて、製造所において自主的により適切な製造管理及び品質管理が確立されるよう指摘等を行うこと。他方製造業者等が負うべき適正な製造管理及び品質管理に向けた改善の責任が調査権者に転嫁されることがないように十分注意すること。
6. 製品品質への悪影響防止：調査権者は、QMS調査によって医薬品、医療機器等の品質に悪影響を及ぼすことのないように留意すること。例えば、調査の後に微生物等の汚染が見出された場合においてQMS調査が原因であるとの疑念をもたれることのないよう、調査対象製造所の衛生管理基準の遵守等に留意すること。