

た。

2) 第三者認証機関の管理監督について

Accredited Persons Inspection

Program の立ち上げ当初は、第三者認証機関の審査員は FDA の製造業者査察への同行・FDA と共同査察の実施・FDA 同行の下、単独での査察の実施が条件であった。その工程が煩雑であること、また製造業者の AP 申請による負担増加、FDA の 510(k) 審査の迅速化などから、製造業者が AP を利用する利点がなくなり、AP での審査制度は十分には機能していないのが現状であった。第三者認証機関や規制の改善策を検討する中で、2012 年 MDSAP への取り組みが開始され、パイロットプログラムへ参画したところであった。

3) 今後の展望

MDSAP パイロットプログラムにより参加国の規制当局の人員の共有化を図り、QMS 適合性調査への負担が軽減できると期待されており、今後 FDA の Inspection Program にとって代わるものと考えられていた。FDA ではよりハイリスクな医療機器を十分に審査し、また第三者認証機関の評価に焦点をあてていく考えであった。

③Health Canada

調査当日は、研究班からの調査員 5 名に対して、Health Canada (HC: カナダ保健省)からは政策学術国際局国際プログラム部門 (International Programs Division, Bureau of Policy, Science and International) の Special Advisor が出席して行われた。調査結果の概要は、以下の通りである。(別紙 2-3 参照)

1) 第三者認証機関の業務概略

カナダには 14 の第三者認証機関が存在し、製品の審査については HC が行うが、第三者認証機関ではクラス II、III、IV の医療機器の QMS 適合性調査が行われた。

カナダには約 3,600 の製造業者があり、第三者認証機関から製造業者へ 3 年で合計 4 回の QMS 適合性調査が行われ、QMS 適合性調査の証明証が発行される。証明証の有効期限は 3 年で、1 年目は初期評価、2・3 年目にはサーベイランスオーディット、さらに証明証更新のための監査を受けることになっていた。

2) 第三者認証機関の管理監督について

Standard Council of Canada(SCC: 規格評議会)は ISO17011 (適合性評価機関の認定を行う機関に対する一般要求事項)に準拠し、担当者 7 名で ISO17021 に準拠した機関の登録認定と監督を実施していた。HC は担当者 3 人で SCC の管理・監督を行い、また SCC の認定結果に基づき医療機器の QMS 適合性調査を実施可能な第三者認証機関として認定している。

3) 今後の展望

MDSAP パイロットプログラムがスタートするが、第三者認証機関が製造業者への QMS 証明証を発行している以上、既存のシステムも同時進行していく予定である。本来 MDSAP は規制当局のリソースを減らすためのものであるが、2つのシステムが同時進行するため、パイロット期間中は少なくとも 2-3 人増員が必要だと考えられていた。パイロットプログラムがうまく機能すれば、既存のシステムから移行していく予定である。(別紙 3 参照)

もともとオーストラリアとは MOU

(Memorandum of Understanding: 覚書) を結び、オーストラリアの製造業者に対してカナダの要求事項を満たすことが確認できれば QMS 証明証が発行され、カナダ市場へ展開することができる。しかしカナダの医療機器市場が小さいことから、実際にオーストラリアの製造業者に発行された証明証は 2 件のみである。MDSAP パイロットプログラムが開始されると従来のこの制度は継続されないだろうが、オーストラリアとの協議が必要だと認識されている。

(4) 文献調査

① 海外と日本における規制のあり方

日本だけではなく、多くの国が医療機器の製造・販売を禁止行為の許可による解除と規制していることに対し、欧州は MDD によるクラス分類によって医療機器の設計・製造に対する要求事項を規定し認証による自由な域内流通可能な製品として規制している。欧州の特異的な規制のあり方は医療機器が医学の発達の歴史と共にあったことから禁止行為と出来ない点にある。さらに医療行為自体を国が直接規制するわけではなく、医師会による認定制度であることが法規制のあり方に大きく影響していると思われる。

医療機器は近年の発展により、侵襲性→植込み型→能動植込み型の様に医療行為そのものと認識される製品へと変化してきた。それに伴い、過去に想定していなかったリスクが発生し、欧米では後追いの形で規制を強化する方向へ進んでいる。日本においては薬事法と医師法による公共の福祉の確保を最優先しており、医療機器に関しては認証制度の導入による規制の緩和を行うという、それらとは逆の方向性を示している。この「石橋を叩いて渡る」規制のあり方に

よって PIP や MoM (Metal on Metal) 問題を回避することが出来たのであり、今後も同じ考え方をもち国民の保健衛生の向上を図るべきであろう。

② 認証制度のあり方

認証制度とは自由貿易を促進するために、国際規格を用いることにより技術的要求事項に於ける「国の恣意性」を排除しようとするものであり、故に認証を行う組織は民間組織となる。しかし民間組織の経済活動は公平性・透明性が保証されなければならないので、それらの認証機関を認定する制度が必要となる。

医療機器の認証制度は(1)ISO 13485 認証および ISO 14971 の認証、(2)製品認証に大別される。どちらの場合も認証機関により組織（認証申請を行った企業などのこと）の認証審査が実施される。

認証機関の公平性や透明性は、認証機関に対する要求事項である ISO/IEC Guide 62 および 66→ISO 17021、ISO/IEC Guide 65→ISO 17065 を用いて、認定機関により認証機関の認定審査が実施される。

そして認定機関の公平性や透明性は（国際）相互承認によって保証される。(1)の相互承認を進める上で International Accreditation Forum (国際認定フォーラム) が存在する。その加盟認定機関を表 2～4 に示す。これらの認定機関は 1995 年の WTO/TBT 協定（貿易の技術的障害に関する協定）に基づいて相互承認を行うことになる。この協定により認定機関の的確性が求められるため公的性格が大変強く、例えばカナダの The Standards Council of Canada (SCC) の様に a federal Crown corporation (非営利国営企業) であったり、例えば日本の財団法人日本適合性認定協会

の様に所轄官庁（経済産業省・国土交通省→内閣府）が存在したりする。（表は別紙4に添付）

欧州連合（EU）においては製品認証である CE Marking 制度が存在するため、Nando（New Approach Notified and Designated Organisations）として製品認証を与える認証機関を審査する認定機関は各国一機関として設定されている。ちなみにスイスは EU に参加していないため、MRA となっている。

なお、Nando は様々な分野の製品および試験について相互受け入れを可能にする制度であるから、相互承認協定は EU 以外の国とも締結可能である。各国省庁がそれに当たり、日本では総務省のみである。つまり EU と日本間の医療機器認証の相互承認はまだ実現していないため、厚生労働省が対象となっていないことが分かる。

この様に認定機関の存在と国際相互承認の仕組みにより、国際規格の試験結果の受け入れが可能となっているが、医療機器に適用される ISO 13485 と ISO 14971 は他の多くの工業規格の様な試験方法と基準を示す規格ではなく、医療機器の品質マネジメントとリスクマネジメントのプロセスの確立を要求する内容となっている。これを GHTF の GHTF/SG1/N044:2008「Role of Standards in the Assessment of Medical Devices」では Basic standard (also known as horizontal standard) と表現しており、つまり製品自体の性能／有効性・安全性を直接示す規格ではない。それ以外にも Group standard (also known as semi-horizontal standard) や Product standard (also known as vertical standard) といった性能／有効性・安全性の規格に対する適合を証明するため、製品認

証制度が必要となるわけである。

D. 考察・結論

(1) 国内登録認証機関への現状調査

平成 25 年度は 4 施設の訪問調査を行ない、調査結果に示すように様々な側面から登録認証機関の現状を知ることができた。今回の調査施設は、国外資本が 3 施設（イギリス系 2 施設+ドイツ系 1 施設）及び国内資本 1 施設に対して行ったが、調査項目によっては各施設で対応や考え方が異なるもの、国外資本と国内資本とで対応や考え方が異なるもの、全ての施設において対応や考え方が一致するもの等、今後の登録認証機関のあるべき姿を考えていく上で大変参考となる情報を得ることができたと考えている。

今回の薬事法改正による高度管理医療機器の一部製品の認証移行については、移行する品目が決まっていない段階で、各社とも具体的に準備が進んでいるわけではないが、品目によって対応していく意向は示しており、行政から今後の明確な方向性が示された段階で具体的な動きが出てくるものと思われる。

現状では、クラス II における認証業務には対応できているものの、今後の規制のかけ方によってはリソース・教育システム・情報共有などにおいて、リスクの高い医療機器の認証業務を行うにあたっての準備に、社によっては相当程度時間をかける必要があると考えられる。民間企業において、リソース・教育システムを充実させることは収益にも直結する話なので容易ではなく、情報共有の面からも機器の同等性等を判断するにあたって PMDA や厚生労働省との情報共有を容易に行える環境は必要不可欠となってきている。

一方で、認証範囲の拡大に伴い、登録認証機関における審査の質の向上がより一層求められるが、今回の調査において、特にリスクの高い製品の認証業務に対する質の確保を考えるうえで、審査員のスキル（力量）によるところが特に大きくなることが確認できた。

また、行政側の検討状況として、高度管理医療機器の認証基準は、これまでの指定管理医療機器の認証基準のような JIS 規格への適合性のみを確認する基準ではなく、国際規格を含め、様々な規格を用いることができるような柔軟な運用ができる基準を検討しているとのことであった。これは製造販売業者が自らの判断で様々な規格を活用できることを意味するが、登録認証機関にとっては、これらの内容に基づき有効性及び安全性が確保されていることが確認できる能力が求められることになり、審査員の力量確保が一層重要になると考えられた。

審査に関連して申請資料の信頼性については現在の高度管理医療機器は申請資料の信頼性確保が薬事法令上求められており、GCPやGLP基準が適用される試験もある。今回このような品目が認証移行することになるものの、現行の認証基準では資料の信頼性の確保が求められておらず、登録認証機関も具体的な確認は行っていなかった。したがって、認証品目に移行しても申請資料の信頼性を確保し続ける方策を考慮すべきと考えられた。

登録認証機関に係る制度の見直しにおいては、今回の調査結果のような登録認証機関の実態を踏まえて、制度設計に加え実際の運用面でも最適なものとなるよう進められることに期待したい。

(2)海外 NB への現状調査

①認証審査の実施方法

製品認証審査と QMS 適合性調査を担当者が同時に実施するという方法は、申請者にとって非常にメリットが大きい。QMS 調査員は、設計開発プロセスが適切に機能しているかどうかを確認するため、審査において求められる技術文書を客観的証拠として目にする機会があるにもかかわらず、そこに記載される内容、すなわち対象製品の有効性・安全性の評価は、審査の範疇であることから実施しない（実施できない）ものであり、我が国の承認審査の場合もこうした方法をとっている。申請者にとっては、QMS 調査員が確認していった、あるいはこれから確認するであろう、これら客観的証拠をわざわざ承認申請書や添付書類にまとめ直さなければならず、また審査員からの照会への回答に要する手間と時間は、かなりの負担になっているものと思われる。対象製品の有効性・安全性の評価能力を有する審査員が、同時に QMS 調査も実施できるのであれば、その審査員が設計開発プロセスを確認する際、製品認証審査にも踏み込むことが可能となり、審査員が必要とする資料や照会事項の軽減にも効果が期待できる。

QMS 調査時において、その場（製造現場（設計主体））で確認できる技術文書に基づく、有効性・安全性の評価は、その場で終わらせてしまうことができるという審査体制の構築は、十分検討の余地があるのではないだろうか。もちろん、臨床医や製品専門家等の厳密な評価が必要となる高リスクの医療機器の審査にはそぐわないものであり、現に BSI や SGS に関しても、高リスクの医療機器を対象とする場合には、QMS 調査と製品認証審査は完全に分けて実施し

ている。使用実績が十分であり、照会事項も形骸化しているような低リスクの医療機器に限っての対応であれば、審査プロセスにおける不必要な時間を排除するという観点からも大きなメリットがあるものと思われる。

②認証機関の人材確保と質の維持

人材確保において最も難しいと考えられる臨床の専門家に関しては、英国医薬品医療製品規制庁（MHRA）も製品認証審査における臨床評価の質に疑問を持っているものの、実際、認証機関で医師を直接雇用するケースはほとんどなかった。つまり、一人の医師を雇用しても、その専門性は限られており、専任で雇用するメリットは少ないと考えているようである。SGS では大学病院等、複数の医療機関との提携によって、多くの臨床的な情報を得ている。BSI も同様であり、特に新しい製品を対象とする審査については、パネルと呼ばれる臨床医を含む外部の専門家に評価を依頼することが一般的であるようだ。

BSI や SGS における QMS 調査員は、採用段階での知識や調査スキルといった面よりも、むしろその人の性格や適性を重視するとのことであった。これは技術文書のレビューを机上で行う審査員や製品専門家とは異なり、QMS 調査には、製造所側の担当者を不快にさせない人柄やコミュニケーション能力を備えていることが重要であり、また迂闊なコンサルティングを行わない等、高い意識を有する人材が望ましいということであろう。QMS 調査員のクオリフィケーションについて、何を以て是とするのか等、具体的なことは聞けなかったが、評価には当然基準が必要であり、何らかの評価手順書が整備されているものと思われる。

このあたりは長年蓄積されたノウハウも絡むことであることから、どこまで情報を提供してくれるかはわからないが、我が国の認証機関評価手順を確立するためにも、今後の重要な調査対象とすべきであろう。

③当局による認証機関の管理監督

認証機関の管理監督は、その質の差は以前から指摘されてきたものの、EU 各国の規制当局が独自で実施している状況にあった。MHRA は英国外の認証機関についても何らかの関与をさせてくれるよう主張してきたが、長く受け入れられることもなく、必ずしも満足する状況にはなかったように思われる。当時の英国外の認証機関は、特に高リスクの医療機器を対象とした審査、特に臨床評価に問題があることが知られていたが、対象となる製造業者について認証機関が積極的に是正させるようなことはしてこなかったというのが、大きな理由のようである。しかしながら、PIP 社のブレストインプラントの件をきっかけとして、規制当局間で、EU 域内の認証機関で行われた作業を評価するという計画が策定され、昨年度から図 1 のような合同調査チームを編成し、認定に係る監査が行われている。図 2 に各認証機関が認定あるいは認定更新されるまでのプロセスを示す。

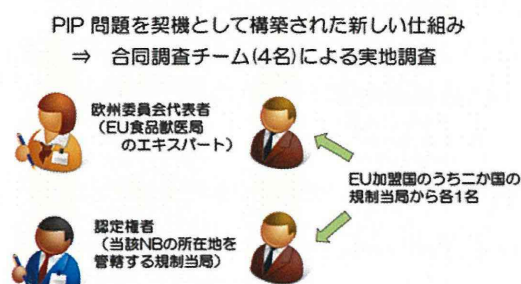


図 1 欧州認証機関に対する当局の新しい監査体制

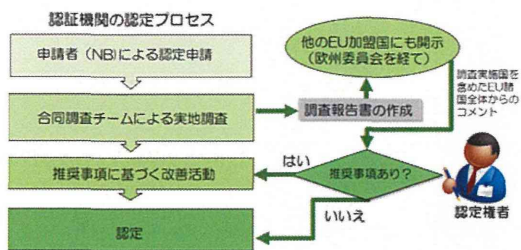


図2 欧州における認証機関の監査手順

認証機関は居を構える国の規制当局に加え、欧州委員会からの代表者の監査を受けることになる。MHRAによれば、この監査形態をとるようになってから、認証機関に係るさまざまな問題点が特定されてきたとのことであり、早くも一定の成果を挙げつつあるように思われる。監査結果が芳しくない認証機関は、何らかの措置が取られることになる。英国BSIは、すでにこの体制での監査を受けている。今後、三年ごとに欧州の全ての認証機関は、これまで当該国の規制当局のみの監査であったのが、上記の体制による評価を求められることになる。これはまだ始まったばかりの制度ではあるが、欧州認証機関の審査の質を一定水準以上に確保する狙いであるだけにその効果を期待したいところである。

(3) 海外規制当局への調査

海外規制当局に対しては、限られた時間の中での聞き取り調査であったため、ポイントを絞らざるを得なかったが、現在の課題に対して、コンパクトに意見聴取をすることができた。FDA、Health Canadaの考えは、認証機関の利用はQMS調査の合理化が中心であり、日本のように製品認証範囲の拡大といった方向性は考えていないと思われた。各国ともに、限られたリソースをいかに配分し、合理的かつ科学的な規制

を遂行する観点から、QMS調査がその対象と考へたと思われる。

(4) 文献調査

米国においてSBIはメンター社（現ジョンソン・エンド・ジョンソン社）、イナメド社（現アラガン社）、シエントラ社（製造はブラジルのシリメド社）の三社のみがPMA承認を得ており、PIP社の製品は輸入していなかったため1報のみであった。PIPに関する72報中28報（39%）は社会受容性および規制に関する文献であり、全文献2,401報中43報（2%）と比較して明らかに高かった。SBIは米国で510(k)承認された製品であったが、1992年にFDAによってモラトリアムされた前後の1990年代前半に文献数がピーク（図3）に達しており、欧米でリスククラスがⅡ→Ⅲに引き上げられると共にシリコーンと結合組織病の因果関係が問題になった事から関連する研究論文が増えたと推察される。次年度に詳細な解析を行う事により、SBIひいてはPIP問題による社会受容性と規制における要求事項の関係を考察する予定である。



図3 SBI 文献数の経緯

医療機器規制の法的位置付けを調査した結果、製品認証において欧州と日本の間相互承認がない。ISO 13485などの認証が

国際整合した民間認証制度として成立している事と比較して、欧州域内でも製品認証に対する認証機関のレベルが問題となっている原因が、製品毎の認証基準が充実していない事にあると考察された。今後我が国の製品認証制度の高度管理医療機器への拡大を踏まえると、国際整合の観点からも各医療機器の性能／有効性・安全性を規定した製品規格が必要である事が明らかとなり、医療機器産業の国際標準化活動への積極的な貢献を期待したい。

総括・提言

本研究は、薬事法改正に合わせて変更が予定されている登録認証機関の要件、高度管理医療機器の認証移行を円滑に行うために必要な情報を収集し、我が国の医療機器の認証体制を適切に維持するために必要な事項を提言することを目的としている。

法改正を踏まえ、医療機器の認証体制を適切に維持するために必要な点は、①登録認証機関及び製品認証に携わる審査員のレベルを一定以上に保つこと、②PMDA との意見交換が容易にできる体制を構築することである。

①登録認証機関及び製品認証に携わる審査員のレベルを一定以上に保つこと

ISO17021 等の要件を全面的に採用したとしても、個々の製品の審査は一様にできるものではなく、常に情報を集め審査の考え方を成長させていくことが必要である。特に登録認証機関の場合、審査品目数が PMDA の審査品目数と比べて明らかに少なく、審査経験が十分積めないことが懸念される。品目の領域ごとに研修制度を策定し維持したとしても、リアルタイムに改良がおこなわれる医療機器を実際に審査することで得られる経験には代えられないものであることは否めない。したがって、特に高度管理医療機器については、一定の審査品目数を維持するなど、審査レベルを維持できるような仕組みを構築することが必要と思われる。

審査員の力量を客観的な指標で推量することは非常に難しいが、登録認証機関において製品認証を行う審査員の力量がどの程度あれば問題ないかを推量することも難しいと考える。したがって、審査員の力量の確保、維持においては、業務開始の段階で

具体的な審査員の要件を課すことのみで担保できるものではなく、継続的に登録認証機関が審査員のレベルアップに向けたシステムを提供し、領域ごとの審査経験を維持することなどにより、確保されるべきものである。行政は、定期的な査察の際に、トレーニングシステムおよび力量確保及び維持に向けた取り組みを評価することが、より重要となってくると思われる。審査員の力量を推量する客観的な指標は、今回の調査の中では得られていないが、今後経験を重ねていく中で構築していくことができれば望ましいと思われる。

品目（認証基準）ごとの審査員の力量の確保については、基準の項目ごとの審査の考え方を議論し、共通見解を持つことは力量確保に役立つことから、認証基準ごとの審査の考え方について、PMDA の審査員も交えて議論する機会を設けることも一つの方法と考える。

また、審査員の力量に関連して、現行の高度管理医療機器では、承認申請時の添付資料の信頼性確保が法令上義務づけられており、承認審査の段階で PMDA が信頼性調査を実施している。したがって、高度管理医療機器が認証品目に移行する場合には、同等の信頼性確保が維持できるような仕組みを検討すべきであると考えられる。ただし、PMDA のような信頼性調査は登録認証機関では実施できないことから、例えば GLP への適合が求められている試験に関しては適合施設による試験であることを確認するなど、形式的に登録認証機関が確認できるような内容も含め、登録認証機関や申請者にとって過度の負担にならない範囲で実施可能な仕組みを検討すべきである。

②PMDA との意見交換が容易にできる体

制を構築すること

クラスの高い医療機器は、何らかの不具合が生じた場合の健康被害が大きいことから、より慎重に審査を行わなければならない。たとえば、高度管理医療機器は後発医療機器も改良医療機器も PMDA で審査をしていたため、どちらの審査区分で審査するか判断と申請区分の変更は速やかに行われてきたところであるが、今後は審査を行う組織が異なるため、情報交換が容易にできるわけではない。認証の対象品目であるかの判断をどこがどのように行うのか、申請者に判断が委ねられる場合に誤った申請に対する措置については、残された解決すべき課題の一つである。この点は登録認証機関ごとに PMDA と個別品目で議論するなど、意見交換を適切に行う仕組みを設けることが必須になると思われる。

医療機器の審査において、当該機器の審査経験が重要であることは述べたが、個別品目の経験が別の領域の審査に生かされることは少なくない。それは医療機器の審査が、単なる経験則や個別品目の知識によって行われるものではなく、審査の考え方の原理原則に沿って行われるからである。科学的に審査を行っていても、未知なる部分について、どのような資料を必要とするかは容易に判断できるものではない。多くの場合、様々な情報を収集し総合的に考察して国民にとって最善となる選択肢を選ぶことになるが、その選択においてよりどころとなるのがレギュラトリーサイエンスである。このレギュラトリーサイエンスによる判断において最も重要なものが、原理原則に基づいた論理構築であり、その考え方を共有することにより、審査の経験値を高めていくことは審査員の質の向上においてきわめて重要である。したがって、医療機器

の審査に携わる関係者が審査における課題や考え方などを持ち寄り、一般論を含め議論することは、お互いの経験値を高め、審査能力のレベルアップに導くと考えられる。このような機会は現時点では存在しないことから、速やかに準備し、実施していくことが望まれる。

以上を踏まえた提言は以下のとおりである。

I) 登録認証機関は領域ごとに審査員の審査の力量確保のためのトレーニングを実施し、一定数以上の審査品目数を維持するなど、審査員の審査レベルを向上させるための措置を講ずること

II) 登録認証機関及びそこに属する審査員のレベルを維持するため、定期的に PMDA と意見交換が行える体制を構築すること

最後に

法改正に伴い医療機器の特性を踏まえた制度を検討するにあたり、承認（認証）申請書への記載事項の軽減、軽微変更届の範囲の拡大など、承認（認証）審査を経ることなく、設計管理、工程管理等の中で自己管理に委ねられる内容を拡大する方向で業界団体が要求しており、その方向に概ね動いていると思われる。これまで審査において確認していたものを自己管理に委ねた場合、薬事承認（認証）取得後であっても何らかの形で適切に運用されているか確認を取らないと、杜撰に運用されていた場合、場合によっては大きな不具合が生じてしまい国民の健康を害する可能性が懸念される。法改正に関する事項を業界団体と検討していた際には、自己管理への移行と QMS 調査の強化が一組になって議論が進んでいたことを鑑みると、何らかの方法で事後的にでも自己管理が適切にできているかを確認

することが必要と思われる。特に欧州では
工程管理の不正により PIP 問題が発生した
ことを受け、抜き打ち訪問による調査とい
う最も厳しい形で自己管理が適切に運用さ
れているか確認することとなっており、国
際整合の観点からも適切な対応が待ち望ま
れていると考える。

データの信頼性の確保の仕組みは登録認
証機関では十分ではないと思われる。承認
審査の試験成績の信頼性確保に関する国ご
との認識の差が背景にあるといえるが、
PMDA の信頼性保証業務を参考に可能な
形がないか検討していくことが必要と思わ
れる。

今後、高度管理医療機器を認証移行する
にあたり、認証基準が従来以上に重要にな
ってくると思われる。平成 17 年の薬事法改
正において、医療機器の認証制度が我が国
に登場して以来、認証基準に基づいた登録
認証機関による認証審査が行われてきたが、
認証基準の見直しを含めた是非について、
さらなる議論が必要と思われる。たとえば、
細かい基準を設定すると審査は単純化する
が、わずかな違いで認証基準外となるなど
認証基準の硬直化が懸念される。一方、生
物学的安全性のような一般的に適合が要求
されるような基準のみを設定すると、従来
製品と明らかに異なる製品を基準外とはね
られるかどうか運用のカギとなるが、そ
の基準を設けることは簡単ではない。同等
性の範囲を弾力的に運用していくことが必
要と思われるため、認証基準の設定を進め
ていくにあたり、議論を深めていく必要が
あると考える。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

記載内容に関するお断り

本研究班報告書内の記載は、研究代表者
および研究分担者の理解に基づくものであ
り、情報収集先が内容を保証するものでは
ありません。

謝辞

本研究を実施するにあたり、調査に協力
いただいた登録認証機関、NB、行政当局の
皆様に感謝申し上げます。

—平成 25 年度・訪問調査概要—

◆海外 Notified Body◆

| 日程 | 調査機関 | 所在地 | 資料番号 |
|-------------------|------------------------|---------------------------|--------|
| 2013 年 11 月 11 日 | BSI Group | Milton Keynes Office (UK) | 別紙 1-1 |
| ～2013 年 11 月 15 日 | SGS United Kingdom Ltd | Ealing (UK) | 別紙 1-2 |

◆海外規制当局◆

| 日程 | 調査機関 | 資料番号 |
|-------------------|--|--------|
| 2013 年 11 月 11 日 | MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: イギリス医薬品・医療製品規制庁) | 別紙 2-1 |
| ～2013 年 11 月 15 日 | FDA (Food and Drug Administration: アメリカ食品医薬品局) | 別紙 2-2 |
| | Health Canada (カナダ保健省) | 別紙 2-3 |

◆その他◆

| 日程 | 調査 | 資料番号 |
|------------------|---|------|
| 2013 年 11 月 14 日 | Workshop on MDSAP (Medical Device Single Audit Program) | 別紙 3 |

BSI Group

- ・日時：2013年11月11日（月）9：00－12：00
- ・訪問先：BSI
- ・対応者：Head of Notified Body 0086, BSI
Medical Devices Director of Operations
Head of Compliance and Risk, Medical Devices

1. BSI について

第三者認証機関(NB)のひとつである BSI では、MHRA（イギリス医薬品医療機器規制当局／政府機関）からの認定とドイツ当局から認定を受け、認証実務を実施している。BSI 内部の QMS 担当者と審査担当者は情報共有を図り、それぞれの担当業務を実施している。

世界において BSI は、日本・アメリカ、カナダでは認証機能を、また英国-台湾 2 カ国間、および英国-オーストラリア 2 カ国間のそれぞれでの相互認証を、その他、香港・マレーシア・サウジアラビアにおいては適合性評価の機能を担っている。BSI は世界中で監査を実施するが、その際は現地に赴き情報を UK・BSI に集め、そこで最終決定を行っている。

イギリス国内には NB が 5 機関あるが、BSI が最大の規模である。2013 年 10 月に EU から新たな規制が出たため、MHRA に加え、EC の代表者とさらに EU のうち 2 カ国が NB の監査を行い 5 年ごとに認証機関の認定の更新をすることが必要になった。BSI の整形外科や歯科領域の医療機器、一般医療機器、能動型埋め込み医療機器、血管機器、体外診断薬等の有資格専門員の人数は、2008 年に 32 人だったが、規制に対応するため 2013 年 10 月までに 65 人まで増員した。

品質を保証するため、約 17 年前より BSI 特有の Code system を世界中で開始した。例えば T Code は技術に関する Code であり、審査員の「機器製造、能動型医療機器等に関する専門知識」を表す。技術・製品以外にも、言語能力や化学物質のリスクに関する専門的能力、認証審査に関する知識についての Code がある。経験や BSI での訓練、教育を受けること、能力の実演等により Code が付与される。承認・認証申請のための品目・添付資料概要書の審査や設計文書の審査の数と質、規制当局の訓練要求事項等により、Code は 3 年ごとに再度付与される仕組みになっている。MHRA が監査をするときは審査員のもっている Code を確認し、審査に適した人が審査をしているか確認される。

2. 審査員の教育について

教育に関しては毎年研修コースを受講することになっている。設計の妥当性の審査と、臨床開発に関しては、臨床で少なくとも 4 年以上の経験が必要になる。審査員を育てるためには、OJT が最もよいと考えている。

臨床評価について有資格者がいない場合は、外部に依頼している。特に、新しい製品の場合は外部有識者を積極的に活用している。

SGS United Kingdom Ltd.

- ・日時：2013年11月15日（金）14：15－17：00
- ・訪問先：SGS United Kingdom Ltd.
- ・対応者：Medical devices global manager

1. SGS について

Auditor (QMS 適合性の監査担当), Technical file reviewer (品目の添付資料の審査官)、Product specialist (該当製品の有識者) の3種の職種が存在する。SGS では医師を雇用していないが、大学病院と契約し、臨床の情報、製品の新しい知識等を得られるようにしている。臨床評価については、チェックリストを用いて評価を実施している。一人の医師がすべての医療機器に精通しているわけではないため、医師が承認・認証申請のための品目・添付資料概要書を審査することは必ずしも適任ではないと考えているからである。

認定を受けた製造所であれば生データを直接見に行くことはしないが、製造業者が内部で検査を行っている場合、認証機関が機器の精度・校正管理、プロトコルに準じた試験の確認、適正な検査等を実施したか等をすべて確認することで、データの信頼性を確保している。

3. 審査員の教育について

審査員の育成システムとしては、Auditor については標準プログラムがあり、最低30日間・医療機器等製造所/現地で監査実習を行う。ISO13485、基本要件、品質管理基準、生体適合性、各国の規制事項を学ぶ。また、Technical file reviewer については電機医療機器の安全性、生体適合性、臨床評価、EU の規制、基本要件等の要求事項について学ぶ。Product specialist については規定の研修はないが、規制に関する情報・訓練を提供し、専門家を集めて経験・知識を共有できるような場を設けている。

MHRA (イギリス医薬品医療機器規制当局/政府機関) からの要求で、今後イギリス国内の NB では医療関係者を雇用するよう指示されている。SGS では学歴・経験・製品の知識・人格が必要だと考えており、新卒は採用せず少なくとも4年以上の医療機器業界での経験を必須としている。学歴・製品の知識は研修で補強する。

3.PIP 問題について

この問題は企業の規模が小さかったことにあると考えられている。コスト重視＝利益追求を過度に図り、製品の10%は承認を承けた既定の材料、残りの90%は未承認の材料を用いた。監査時には既定の材料の製品のデータのみを用いた。当該認証を与えた某 NB は、当時の規制にきちんと従っていた。PIP 問題後、通常の監査とは別に、製品に焦点を置いた抜き打ち検査を実施している。製品の製造過程を承認・認証申請のための品目・添付資料概要書に照らし合わせ、また原料・部品のトレーサビリティもチェックし、ロットごとの

海外 Notified Body

バッチテストにも立ち会うようにもした。そのような背景より鑑みられ、NBの不祥事が発見されれば規制当局に報告し、認定の取消しができるようになった。最近インドの製造業者をFDAが監査した際に不祥事が発覚した際に、FDAが他国の該当規制当局に伝えることで連携がうまくいったという実例がある。規制の強化については、質の高いNBであれば、ECの規制を強化する方向性に対し、同じ方向を向いてくれるはずと考えている。

MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency : イギリス医薬品・医療製品規制庁)

- ・日時 : 2013年11月12日(火) 15:45-17:00
- ・訪問先 : MHRA
- ・対応者 : Head of Regulatory Affairs (Device)

1. CEマークについて

医療機器の有効性・安全性の担保について、医療機器製造販売承認(認証)の基本要件を満たすことを製造業者自身が確認し、自らの責任で適合を宣言しCEマークを取得する。それにより安全性を確保できるという思考に依り、医療機器の認証や承認を与えるのではなく、製造業者が責任を負う体制になっている。また、ISOといった国際的な基準を用いることで、ひとつの規制でヨーロッパすべてをカバーできると考えている。

2. Notified Body(NB)について

イギリスの Notified Body(NB)はすべて ISO17021 (適合性評価—マネジメントシステムの審査及び認証を行う機関に対する要求事項) を取得しているが、その他にも詳細に精査され MHRA により認定される。認証を行う機関に対する要求事項を定めた ISO17065 は採用されていない。NB の質・量に関しては、イギリスでは十分に確保できていると言える。年間 3,000 件程度の認証をしているが、新たな医療機器としての認証は 300 程度で、3,000 件の残りのほとんどは更新(認証)である。

PIP 問題の後、認証機関での業務を査察することになり、認定権者である MHRA に加えて欧州委員会(European Commission : EC)と EU のうちの 2 カ国が、認証機関を監査することになった。これまで何らかの問題があった場合、改善等は自主的に行われていたのだが、今後はヨーロッパ各国で問題が認識されるようになるため、制御されるようになる。2016年10月までに、ヨーロッパ内の 80 近い NB すべてが査察を受ける予定である。

体外診断薬等のリスクの低いものは、適合性評価についてのみ NB が関与する。製品ひとつひとつを審査するのではなく、サンプルを審査している。クラス IIa, クラス IIb 等のリスクの高いものについては、NB が承認・認証申請のための品目・添付資料概要書の審査をし、認証する。

NB で承認・認証申請のための品目・添付資料概要書を審査できるかどうかについては、NB 自体の問題であると、MHRA は考える。審査員の力量不足で、NB が審査に深く踏み込めないことがある。MHRA は NB の審査員の臨床評価に対する力量不足をかんじていたが、製造業者は問題意識を持っていなかったため、NB は特に対策を立ててこなかった。そこで MHRA はワークショップを開催し、イギリス国内・他国の審査員に対しガイダンスにそった研修を行っている。今後、製造業者と NB とのカンファレンスを行い臨床評価の実態を製造業者に理解させることで、意識改革を行い、改善していきたいと考えている。

3. 高度管理医療機器の認証方法について

高度管理医療機器については認証機関が認証し、さらに EU 内の他国の機関が再度承認・認証申請のための品目・添付資料概要書を審査している。高度管理医療機器はひとつひとつが技術審査の対象となるため、精密に審査されている。今後の高度管理医療機器の認証方法については現在検討されているところであるが、どの NB でも認証できるのではなく、欧州医薬品庁に認定された特定の NB が製品の認証を行い、かつ外部機関に再度レビューさせる方法が、欧州議会(European Parliament)から提案されている。2014年4月には欧州議会が終わるが、それまでに新しい認証方法を導入できるかは未定である。ヨーロッパの世論としては、適正に運用できていれば、新たに独立した機関からのチェックは必要ないと考えている。

人材については高度管理医療機器については技術を持つ人を集めやすいが、中程度のリスクの機器については技術を持つ人を集めにくいと MHRA では認識されている。

FDA (Food and Drug Administration: アメリカ食品医薬品局)

- ・日時：2013年11月13日（水）17：00－18：30
- ・場所：Albert Borschette Conference Centre
- ・対応者：Associate Director International Affairs, Office of the Center Director, CDRH

1. 現行のシステムについて

2004年に第三者機関として Accredited Persons(AP)機関の認定を目的とした機関精査を実施し、16者のAP機関が認定された。FDAによって認定されたAP機関は510(k)製品を審査する。因みに2008年には、第三者機関により301件の510(k)製品が審査された。

米国規制当局(FDA)では、APに対しISO17021(適合性評価—マネジメントシステムの審査及び認証を行う機関に対する要求事項)とは別に、担当者の力量・教育訓練等を要求している。一方で、米国(FDA)においては、ISO17011(適合性調査を実施する機関の認定を行う機関に対する一般要求事項)は採用されていない。

2. IMDRF MDSAPについて

第三者機関を用いた査察は、コロラド州・カリフォルニア州・テキサス州などに自らの州内の工場査察をさせるプロジェクトから始まったが、報告の質や責任の所在が問題視されていた。1998年から1999年にかけて、FDAはAccredited Persons Inspection Programという第三者機関による審査・認証制度を作った。Boardを立ち上げ、第三者認証機関の申請の審査、倫理面、技術的な要件等を確認した。第三者認証機関の査察官の条件として、FDAの査察への同行、FDAと共同での査察実施、FDA同行の元単独での査察実施の三段階を終了した個人に、査察官の資格が与えられた。しかし、査察官の資格認定に要する日程調整の煩雑さやコストの問題、製造業者が第三者認証機関への申請資料を作るための追加の労力が必要なこと、510(k)のFDA審査の迅速化が進んできたことから、製造業者が第三者認証機関に申請する利点がなくなってきた。また、2012年にFDAは連邦議会より、第三者認証機関に対する認定基準と認定の取消し基準を定めるよう指示された。このようにAPでの審査制度は充分には機能していなかったため、第三者認証機関および他の機関の改善策を考え、2012年にMDSAP(Medical Device Single Audit Program)の取り組みを開始した。今後現在のFDA Inspection Programはなくなり、MDSAP文書に基づき業務を実施する方向で検討を進めている。

なお、IMDRF N3文書(規制当局による医療機器監査機関の認定要件)、N4文書(監査機関の力量及び教育訓練に関する要求事項)に目を向けると、その内容自体は510(k)のレビューを行う第三者機関に求める「教育訓練に関する要求事項について」の文書と同一

のものになる。

MDSAP にはオーストラリア・ブラジル・米国・カナダの 4 カ国が参画する。これらの規制当局は、今後ハイリスク医療機器の監査を行う第三者認証機関の評価に焦点をあてる。現時点で MDSAP では 3,200 もの医療機器製造業者が対象とされており、今後さらに増加する傾向にある。そのため規制・審査側の機関の人員増加が必要になる。MDSAP は相互認証制度ではないが、各国共通の監査・評価プログラムであるため、規制当局の人員の共有化を図ることができると考えている。

3. PIP 問題について

アメリカでは PIP 問題について、FDA は PIP 社製の豊胸バッグに関して問題を認めていたため、承認を与えていなかった。また、同社の生理食塩水を用いた豊胸バッグですら承認を与えていなかった。

4. 今後の展望について

FDA の職員は独自の研修プログラムを受けているが、FDA は独自の「教育訓練に関する要求事項」を国際基準と整合性のあるものにしていきたいと考えている。

第三者認証機関の審査に関しては、FDA が発行したガイダンスを用いてレビューすることで、一貫性を担保している。第三者認証機関は臨床データをレビューする能力を持ち合わせていないため、510(k)製品のうち臨床評価レビューが「不必要な」特定の 510(k)製品のみが第三者認証機関のレビューを受けているという現状である。FDA の CDRF (Center for Devices and Radiological Health : 機器・放射線保健センター) の Director である Dr.Shuren は、今後第三者認証機関の関与の度合いを大きくしていくため、必要な要件を検討していく方針である。国際基準が医療機器の安全性・機器の仕様を担保できれば、510(k)への移行はより簡単になると考えている。

Health Canada (カナダ保健省)

- ・日時：2013年11月14日(木) 17:30-18:15
- ・場所：CEN-CENELEC Management Center
- ・対応者：Special Advisor, International Programs Division, Bureau of Policy, Science and International

1. 現行システムについて

Standard Council of Canada(SCC：規格評議会)は、担当者7名で認証機関への登録認定と監督を実施している。一方、Health Canada(HC：カナダ保健省／政府機関)は、SCC認定結果に基づき、医療機器の適合性評価認定を実施可能な認証機関として認定する。現在14機関が認定されている。

HCは規約(MOU：Memorandum of Understanding)により担当者2名でSCCを監督し、SCCに対しISO17011(適合性評価-適合性評価機関の認定を行う機関に対する一般要求事項)に準拠するよう求めている。

認証機関は、クラスIIからクラスIVの製品すべてのQMS適合性調査のみを実施する。製品審査については、HCが実施する。認証機関は製品審査を行わないため、認証を行う機関に対する要求事項を定めているISO17065への準拠は求められていない。認証機関の力量の審査に関してはISO17021(認証を行う機関に対する要求事項)に、教育訓練に関しては、Appendix2(Section10 of GHTF SG4 N28)に準拠する。

クラスII以上の機器に対しては「製品ライセンス」と「SCC認証書」の取得が要求される。SCC認証書は、認証機関がCanadian Medical Devices Conformity Assessment System(CMDCAS：カナダ医療機器適合評価システム)下でクラスII、III、IVのQMSの適合性調査を行うことで発行される。認証書の有効期限は3年で、その間に4回(1年目：初期監査(Initial Assessment)、2年目：監査(Surveillance Audit)、3年目：監査(Surveillance Audit、Re-recognition Audit))の監査を受けることになっている。3,600の製造業者に対して認証書を発行していた。

認証機関のQMS結果を利用し、HCが製品を審査し製品のLicensingを行う。Licensingの有効期限は1年で、毎年夏に製造業者へ文書を送付しLicensing更新の意思があるか確認した上で、評価に係る費用、ライセンス申請料、年間更新料を請求し更新の手続きを行う。

HCのLicensing Review担当者のバックグラウンドは、歯科医・医師・エンジニア・生物学者等であり約60名いる。カナダの医療機器市場の20%を占めるクラスIII、クラスIVの審査をしている。例外的であるが、新規参入や新機能をもつクラスIIの機器も審査している。審査官の教育訓練については、研修用文書(training document)があり、経験豊かな人材をつけ、教育している。

2. IMDRF MDSAP について

現行のシステムでは認証機関としての機能を高めていくには限界があり、それら認証機関への要求事項を追加することが難しかった。しかし MDSAP 導入により更なる要件付加が可能になるため、MDSAP を導入することになった。現行のシステムと並行して MDSAP パイロットプログラムを実施していくため、HC では少なくとも 2~3 名は増員する必要があると考えられていた。MDSAP パイロットプログラムが成功すれば、移行期間を設けたうえで、システム統合していく事になるだろうと考えている。

3. PIP 問題について

カナダでは PIP (フランス・医療機器メーカー) 社による豊胸材料・医療機器として材質変更の無断変更の問題は、報告若しくは発見されておらず、その監視能力に疑義が生じている。そのため評価プロセスを厳しくする必要性は高まっているが、規制の変更には至っていない。

4. 今後の展望について

登録されている認証機関は最新の ISO17021 に準拠するよう求められているが、製品審査自体は実施しないため、ISO17065 については要求要件として設定する予定はない。

多国間の相互認証に関して、HC はこれまでにオーストラリアと覚書を取り交わしている。Therapeutic Goods Administration(TGA : オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 / 政府機関)はオーストラリア籍の製造業者がカナダの要件を満たしているか審査することができ、同様に CMDCAS に登録された認証機関は TGA で認定されると、カナダ籍の製造業者がオーストラリアの要件を満たしているか審査できる。しかしながらカナダの市場は小さく、開始以来オーストラリアがオーストラリアの製造業者に認定証を発行したのは 2 件のみであった。MDSAP が正式に開始される際に、この相互認証を今後も継続していくかに関して、オーストラリアとの協議が必要になる。

IMDRF MDSAP 導入により、監視の要求レベルがあがり、認証機関や製造業者への負担は増すと考えられる。しかし、監査・評価プロセスの強化につながると期待している。