

201427011B

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

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

医療機器の登録認証機関の国際整合に向けた

課題の可視化に関する研究

平成 25 年度～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 池田 浩治

(東北大学病院臨床研究推進センター)

平成 27 (2015) 年 5 月

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
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

医療機器の登録認証機関の国際整合に向けた
課題の可視化に関する研究

平成 25 年度～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 池田 浩治
(東北大学病院臨床研究推進センター)

平成 27 (2015) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告

医療機器の登録認証機関の国際整合に向けた課題の可視化に関する研究

池田 浩治 1

(添付資料)

資料 1-1 : Code of Conduct for Notified Bodies(和訳)23

資料 1-2 : Commission of Implementing Regulation (EU)(和訳)65

資料 1-3 : Commission Recommendation (EU)(和訳)85

資料 2-1 : N11 MDSAP Assessment and Decision Process for the Recognition
of an Auditing Organization (和訳) 99

資料 2-2 : N22 MDSAP: Overview of Auditing Organization Assessment and
Recognition Decision Related Processes (和訳) 137

資料 3-1 : Innovation Pathway Collaboration Phase Playbook (原文) 139

資料 3-2 : CDRH Innovation Initiative (原文)	149
資料 3-3 : FDA Strategic Priorities (原文).....	167

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）
（医薬品等規制調和・評価研究事業） 総合研究報告書

医療機器の登録認証機関の国際整合に向けた課題の可視化に関する研究

研究代表者 池田浩治

（東北大学病院臨床研究推進センター開発推進部門 部門長）

研究要旨：平成 26 年 11 月 25 日に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」が施行された。その改正では、登録認証機関において審査を行う品目の範囲が管理医療機器（クラスⅡ）から高度管理医療機器（クラスⅢ）に拡大された。いわゆる高度管理医療機器の認証移行である。

高度管理医療機器は管理医療機器に比べリスクが高く、その審査においてより厳密さが要求されると、審査機関の力量が重要であるため、登録認証機関の審査の力量の確保・維持、審査員の力量の確保・維持が求められる。本研究においては、国内の登録認証機関の現状調査、および海外第三者認証機関（Notified Body、以下「NB」という。）との比較を行い、国内の登録認証機関の審査の力量を確認すること、及び海外の認証機関の審査の力量の確保の取り組み、IMDRF（International Medical Device Regulators Forum）において議論されている認証機関の審査の力量の確保に関する関連文書の改定を踏まえ、改正後に求められる登録認証機関の力量の確保、維持に向けた提言を目的としている。

1 年目に国内の登録認証機関の現状について調査し、高度管理医療機器の認証移行への体制整備に向けた課題を抽出する。それらの課題、問題意識を踏まえ、2 年目には海外の対応状況調査、審査員の確保、育成の実態に関する調査、海外規制当局による管理方法の調査を踏まえ、登録認証機関の審査の力量の確保と維持に必要な施策について提案することを目標に研究を進める。

分担研究者

宮本裕一（埼玉医科大学保健医療学部医学生体工学科 准教授）

山崎直也（東北大学病院臨床研究推進センター開発推進部門 特任准教授）

西山彩子（東北大学病院臨床研究推進センター開発推進部門 助手）

研究協力者（50 音順）

青山憲二（株式会社医療機器法規制 QMS 研究所）

佐々木啓行（ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社）

中崎知道（元医機連 GHTF 委員長）

藤田克憲（株式会社日本コクレア）

古川浩（東芝メディカルシステムズ株式会社）

オブザーバー（50音順）
飯吉美賀（医薬品医療機器総合機構品質管理部）
池田潔（医薬品医療機器総合機構規格基準部）
石橋健一（医薬品医療機器総合機構品質管理部）
小野寺陽一（医薬品医療機器総合機構品質管理部）
片倉健男（国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部）
小島真（一般財団法人日本品質保証機構）
櫻井信豪（医薬品医療機器総合機構医療機器品質管理部）
鈴木由香（医薬品医療機器総合機構医療機器審査第二部）
武田淳仁（医薬品医療機器総合機構医療機器審査第三部）
田淵栄子（テュフズードジャパン株式会社）
俵木登美子（医薬品医療機器総合機構安全管理監）

A. 研究目的

研究の背景

平成26年11月25日に施行された「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、「医薬品医療機器法」とする。）では、高度管理医療機器のうち認証基準が制定された品目から、登録認証機関における審査に移行することが定められている。これまで認証機関で審査を実施してきた指定管理医療機器とは異なり、移行する医療機器は従来に比してリスクの高い高度管理医療機器であることから、審査及び品質管理調査における審査員の力量の確保は、医療機器の有効性及び安全性の確保の上で極めて重要である。

高度管理医療機器の審査を行う登録認証

機関は、適切な品質、有効性及び安全性を確保する体制を維持するために必要なシステムを構築することが必要となるが、我が国では第三者認証機関の力量の維持、審査員の力量の確認に関して、十分な基準が定められていないのが現状である。

海外では、CEマークを取得した製品について発生した品質不良製品の混入等により、第三者認証機関の力量の確保、第三者認証機関間の力量差を是正すべきとの意見から、継続的に見直しが図られているところである。一方、医療機器規制に関する規制当局の集まりであるIMDRFでは、QMS調査の相互利用を推進するために、第三者認証機関の力量の維持にむけた基準について、検討が行われている。

これらの動きを踏まえ、国際的な第三者認証機関の力量維持に関する取り組みを念頭において、我が国において導入可能な登録認証機関の力量維持に関する施策の在り方を検討し、速やかな導入が図られることになるが、その導入においては、国内の登録認証機関の状況が異なるため、必ずしも容易ではないことが想定されている。本研究では、法改正後に実施される高度管理医療機器の認証移行に伴い懸念される、登録認証機関の力量維持について課題を抽出し、適宜提案することにより、スムーズな導入を図ることを目的とする。

研究の目的

(1) 国内登録認証機関の現状調査

国内には平成26年時点において12の登録認証機関（表1）が存在しているが、認証機関間の取り扱い品目の数、種類はさまざまである。欧州には80近い第三者認証機関が存在しているとされているが、その格差が問題となっている。

登録番号	名称
第 AA 号	テュフズードジャパン(株)
第 AB 号	テュフ・ラインランド・ジャパン(株)
第 AC 号	(株)UL Japan
第 AD 号	BSI グループジャパン(株)
第 AF 号	SGS ジャパン(株)
第 AG 号	(株)コスモス・コーポレーション
第 AH 号	(一般財)日本品質保証機構
第 AI 号	ナノテックシュビンドラー(株)
第 AK 号	(一般財)電気安全環境研究所
第 AL 号	(公財)医療機器センター
第 AM 号	フジファルマ(株)
第 AO 号	DEKRA サーティフィケーション・ジャパン (株)

表 1 登録認証機関の一覧（現在 12 機関）

登録認証機関の力量を議論するに当たり、国内の登録認証機関の現状を示す資料はないことから、課題の抽出を行う前に国内の登録認証機関の現状に関する基礎資料を作成することを目的とする。

国内の登録認証機関は、それぞれ設立背景が異なることから、得意とする医療機器領域等に差がみられる。たとえば、内資系、外資系という分け方もあれば、自社内で電氣的安全性等の試験を実施できる機関もあれば、自社内で試験を受注しない機関までさまざまである。それぞれの機関の得意分野の違いから、意見の違いもあると思われることから、国内の登録認証機関については、時間が許す限り訪問の上、情報収集をおこなうこととした。

(2) 海外の医療機器規制に関する調査

認証制度は海外においても採用されており、第三者認証機関の力量維持は全世界的な課題の一つと思われる。これらの課題に

対し、海外の取り組み、状況を調査することは、国内における登録認証機関の力量維持を図る上で、極めて有用な情報を与えることが期待される。

海外において、第三者認証機関がどのように管理監督されているか、認証機関の格差をどのように是正しているか、審査員の力量確保をどのように確認しているか、現状を調査することは非常に重要であることから、海外規制当局担当者への聞き取り調査及び、訪問調査を行った。

次に、海外の第三者認証機関において、審査員の教育訓練をどのように行っているか、認証審査をどのような考えで実施しているか調査するため、欧州の第三者認証機関を訪問調査した。

ワールドワイドでは規制の変更が急ピッチで行われ、多くの国では医療機器の規制の強化が図られているところである。本研究班では、世界的な視点で医療機器を開発しているグローバルカンパニーを訪問し、各国の規制の動きに合わせて、どのように対応を変化させるのか、意見を聞くこととした。

これらの調査により、世界の中の日本として、我が国の規制が進むべき方向性について考察する資料を提供すると期待する。

(3) 文献調査

本研究を進めるにあたり、各国の規制文書、関連 ISO 文書の調査が必要である。今回、調査した文献資料のうち必要なものについては和訳を作成し、報告書内に添付することとした。

B. 研究方法

(1) 国内登録認証機関の現状調査

① 登録認証機関への訪問調査

国内の登録認証機関から、外資系3機関（SGS ジャパン株式会社、BSI グループジャパン株式会社、テュフズードジャパン株式会社）、内資系として株式会社コスモス・コーポレイション、財団系から公益財団法人医療機器センター、一般財団法人日本品質保証機構の2機関を訪問調査した。

<調査対象施設>

- ・SGS ジャパン株式会社
(訪問調査日：平成 25 年 10 月 31 日)
- ・BSI グループジャパン株式会社
(訪問調査日：平成 25 年 11 月 22 日)
- ・株式会社コスモス・コーポレイション
(訪問調査日：平成 26 年 2 月 12 日)
- ・テュフズードジャパン株式会社
(訪問調査日：平成 26 年 2 月 19 日)
- ・公益財団法人医療機器センター
(訪問調査日：平成 27 年 3 月 6 日)
- ・一般財団法人日本品質保証機構
(訪問調査日：平成 27 年 3 月 16 日)

<訪問調査時の主な確認事項>

- i) 医療機器の認証機関としての業務概略
・業務に従事する人員数及び人員の内訳(専門、担当分野、背景等)
 - ・年間審査件数
 - ・業務の範囲(専任/兼務の範囲等)
- ii) 審査員の教育・研修制度
 - ・教育プログラムの有無と内容
 - ・資格認定制度
 - ・求められるスキル
 - ・人材交流
- iii) 登録認証機関において実際に行っている業務について
 - ・審査方法について

- ・添付された資料の信頼性の確保について
 - ・GLP 適合性に関する考え方について
 - ・実質的同等性の確認方法について
 - ・認証業務において困っていること
- iv) 自由討論

② アンケート調査

すべての登録認証機関を訪問し、詳細に調査すれば得られる情報であるが、効率的ではないことから、IMDRF 文書に関する適合性に関する情報を中心に、アンケート調査を実施した。これらの調査により、すべての機関の情報を得ることができた。

(2) 海外の医療機器規制に関する調査

① 海外規制当局への訪問調査

認証制度を全面的に採用している欧州連合については、我が国で議論が行われている高度管理医療機器を含めたすべての医療機器が認証機関により審査が行われている。特に欧州では認証機関間の格差が問題となっており、別の国にある第三者認証機関の力量をどのように維持管理していくことができるかについては、わが国でも非常に関心が高い課題である。近年の医療機器のハイテクノロジー化により、高機能の医療機器が増えている中で、どこまで本品を用いた臨床試験が必要か、については、欧州各国でも関心が高い課題である。加えて、PIP 問題に代表される医療機器の品質確保に関する課題については、健康被害の発生もあり、欧州議会も巻き込み大きな話題となっている。これらの課題について、規制当局の考えを聞くことは、本研究の命題について考察するに当たり、重要であると考え、イギリス MHRA をはじめとする規制当局との意見交換を試みた。

さらに、各規制当局による第三者認証機

関の管理監督に関する情報を収集するため、IMDRFに参加し、そこに参加する規制当局担当者への聞き取り調査を行った。

海外登録認証機関への訪問と同様、事前に確認したい事項を送付の上、調査を実施した。

事前確認項目として、送付した内容は以下の通りである。

- i) 医療機器第三者認証機関の業務概略
 - ・業務の範囲
 - ・国内第三者認証機関数
 - ・第三者認証機関を管理・監督する人員数
 - ・年間審査件数
- ii) 第三者認証機関の管理監督について
 - ・国際規格等への準拠
 - ・力量の評価、教育訓練について
- iii) 今後の展望
 - ・他国との相互認証について
 - ・IMDRF MDSAPについて
 - ・第三者認証機関の業務の拡大について

② 海外の第三者認証機関への調査

英国系認証機関 BSI および SGS の医療機器審査担当から直接聞き取り調査を実施した。調査は効率化に鑑み、研究班の関心が高いポイント 1)～3) を事前に調査先に伝達の上、実施した。

- 1) 製品認証審査および QMS 適合性調査の実施体制
- 2) 人的資源の質の確保への取り組み
- 3) 規制当局の認証機関に対する認定監査の現状と今後について

EC 域内における民間の認証機関は、大小合わせて 80 程度存在する。英国に本社を置く BSI および SGS は、医薬品・医療製品規制庁 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency : MHRA)

の監督の下、EC における現制度導入当初から医療機器の審査にあたっており、比較的質の高い審査を実施する機関として内外から評価されている。

③ オーストラリアの医療機器規制に関する調査 (2014 年 11 月 25 日～27 日)

オーストラリアは、認証審査を導入している国の一つであるが、欧州、日本とも異なる規制を導入している。規制当局でありながら、国で唯一の認証機関である TGA を訪問し、オーストラリアの医療機器規制について情報収集を行った。

1) TGA への訪問

訪問前に以下の確認事項を送付し、その事項に沿って意見交換を行った。

確認事項

- i) 医療機器の審査機関としての業務概略
 - ・審査員の数
 - ・年間審査件数
 - ・業務の範囲
- ii) 審査員の教育・研修制度
 - ・審査員の教育プログラムの有無と内容
 - ・就業制限の有無
 - ・新規採用のバックグラウンド
 - ・審査員の人員配置、経験年数と業務内容の関係性について
- iii) 実際に行っている業務について
 - ・添付された資料の信頼性の確保について
 - ・GLP の適合性に関する考え方について
 - ・実際にどのように審査が行われているか
 - ・臨床評価の状況
 - ・治験を添付する品目の範囲
 - ・海外で認証・承認取得品目の取り扱い
 - ・安全性情報と審査へのフィードバック
 - ・QMS 調査における抜き打ち調査の有無
- iv) 認証審査の課題について
 - ・認証業務における現在の課題

④ 海外企業への調査

医療機器のグローバルカンパニーである Boston Scientific 社を訪問し、グローバルの規制をどのように把握し、どのように対応しているのか調査した。

<調査対象施設>

Boston Scientific 社

訪問調査日：平成 27 年 3 月 13 日（金）

訪問調査時の確認事項

- i) 認証機関の力量差について
 - ・力量差が医療機器業界に及ぼす影響
- ii) EU の un-announced audit による影響について
- iii) 海外における規制の変化について
 - ・市場導入の優先度への影響について
 - ・日本の規制の変化について
- iv) 原材料管理に対する記載内容が規制当局間で異なることについて
- v) 日本の市場としての魅力について
- vi) 日本の対面助言制度について
- vii) FDA の開発促進戦略について

(3) 文献調査

関連文書を収集し、整理した上で必要に応じ、和訳を行った。

本研究において、和訳した資料の一覧は以下の通りである。

IMDRF (International Medical Device

Regulators Forum)

N3 Requirements for Medical Device Auditing Organizations for Regulatory Authority Recognition

N4 Competence and Training Requirements for Auditing Organizations

N5 Regulatory Authority Assessment Method for the Recognition and Monitoring of Medical Device Auditing Organizations

Auditing Organizations

N6 Regulatory Authority Assessor

Competence and Training Requirements

N11 MDSAP Assessment and Decision Process for the Recognition of an Auditing Organization

N22 MDSAP: Overview of Auditing

Organization Assessment and Recognition

Decision Related Processes

EU	Code of Conduct for Notified Bodies
	Commission of Implementing Regulation (EU)
	Commission Recommendation (EU)
	Implementation of the Joint Plan for Immediate Actions under the existing Medical Devices legislation
Canada	Policy on the Canadian Medical Devices Conformity Assessment System (CMDCAS) - Quality Systems
Australia	White Paper: Improvements to the Australian Regulatory System for Medical Devices
	ARGMD (Australian regulatory guidelines for medical devices)
	The Therapeutic Goods(Medical Devices) Regulations 2002 *一部

(倫理面への配慮)

本研究はヒトを対象とするものではないため、該当しない。

なお、視察における担当者の氏名、正式な役職等、個人を特定する事項及び企業の機密事項にかかる事項は、個人または企業の不利益になる可能性を考慮し、記載において配慮した。

C. 研究結果

(1) 国内登録認証機関の現状調査

① 登録認証機関への訪問調査

12の登録認証機関のうち、ちょうど半数にあたる6機関を訪問した。外資系、内資系を含め、様々な形態の登録認証機関を訪問し、全体像を見ることができた。本報告書では、訪問調査で得られたコメントを踏まえ、以下のポイントについて総括した。

i) 組織体制について

製品認証業務に特化して担当する審査員から、QMS認証業務と兼務する場合があるので単純な人数のみでの比較はできないが、10名前後の審査員がいる認証機関が最も多かった。

ii) 教育・研修制度について

外資系の認証機関では、本社で作成しているCEマーキング向けのトレーニングプログラムや資格認定制度を利用している事例が多く、比較的決まった様式があるように思われた。多くの場合、品目群ごとに審査のスキルを確認し、審査領域を広げるといった手順をとっている。外資系以外の認証機関では、外資系ほど整備されたトレーニングプログラムは作成していないものの、OJTとメンター制度により、二人三脚で審査を覚え、経験を積む形で進められていた。PMDAの審査員の育成も、どちらかというところと後者に近い形であるが、PMDAの場合は後発医療機器のみならず、基準に該当しない医療機器など、多種多様な医療機器にその場で対応していく柔軟性が必要となるため、応用力が要請される手法がとられているといえるかもしれない。

外資系の認証機関では、CEマークへの対応も求められるため、否応なく欧州の基準へ適合させることが要求されていると思われる。したがって、ISO17021（適合性評価

ー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）、ISO17065（適合性評価—製品、プロセス及びサービスの認証を行う機関に対する要求事項）についても最新版への適合を積極的に導入しているケースが見られた。

PMDAとの人材交流については、審査の在り方、リスクマネジメントの観点からの評価の方法など、審査の本質について議論がしたいと考える認証機関が多かった。今後、クラスⅢ製品の審査を登録認証機関で行うようになることに伴い、クラスⅢの審査スキームを学ぶことが必要と思われるため、PMDAとの人材交流についてはいずれの認証機関も前向きな回答であった。

iii) 業務の課題について

審査の制度全体にいえるところであるが、信頼性保証に関する調査がないため、フェイクデータによる申請への脆弱性を指摘する声があった。実機による試験ができるのであれば、データの偽造を容易に見抜くことができると思われるものであっても、悪意のある申請者が意図的に隠してくる試験成績書について見抜くのは非常に難しいとする意見が寄せられた。

iv) 実質的な同等性の確認方法について

後発医療機器として、既存類似製品に対する同等性の検証に関しては単なる参考であり、それよりも製品自体が基本要件に適合しているかを重要視していた。製品の安全性・有効性を担保するために、どのような臨床データに基づいて臨床評価が下されたのか、というところまでさかのぼって確認されていたケースもあった。

実質的な同等性の審査にあたっては、基本的に承認前例を見ることができず、申請者の示す前例による場合や、添付文書ベースであることもあり、PMDAのように承認

書を確認することはできないため、同等性に関する情報の取得は不十分になりがちである。

特に、原材料の前例については確認が困難であり、十分な確認ができていない事例もあるようである。

v) その他の意見

- ・ 現行の審査員を行政へ登録する制度では、審査員の力量評価が十分されていないため、登録認証機関は審査員の資格認定制度を導入し、行政は各社の審査員登録のスキームを認定することで、行政の負担が減る上、審査員の質を担保できるのではないかと。
- ・ 本来医療機器を設計した者は、どの工程にどんなリスクがあるかをよく理解し安全性の評価方法は判断できるはずであり、認証基準は必要ないと考えている。日本では、認証基準が存在するために、追加で評価したい項目を要求できず、審査しづらくなっている。認証機関として本質的な審査ができるかどうかを評価する仕組みができれば、行政からの審査方法の指示が必要なくなる。
- ・ 認証書に有効期限がなく、自動更新される仕組みに問題がある。QMS 適合性調査は 5 年ごとに実施するが、製品については再確認していない。適合性調査時に製品の STED (添付資料概要書) を再度レビューできるような制度が導入されれば、認証機関がいつでもサンプリング調査を実施することができるようになる。
- ・ 問題が生じたときには、抜き打ち訪問は権限がなければ難しいので、回収事例が発生すれば認証機関の裁量で強制

的な立ち入りができるというような制度を明確にしてほしい。

- ・ QMS の実地調査後、製造所に対して認証書を発行できるような制度があるとよい。特に海外の製造業者がそれを望んでおり、日本の QMS 省令に適合したという公式でグローバルに対応できる英文フォームの証明書があれば、今後日本の薬事法は国際整合が図れるのではないかと。
- ・ ARCB から厚労省に問い合わせることがあるが、時間がかかるのが難点である。時間がかかる場合、認証機関としては製造業者に不満を持たれるケースが多い。この点については時間短縮を希望する。
- ・ PMDA との人材交流を進めることで、お互いの考え方が理解できると思われ、有用であると思われる。

② アンケート調査

アンケートを実施したところ、国内に存在する登録認証機関 12 社中 11 社より回答が得られた。以下に集計概要を示す。

回答が得られた機関の内訳は、株式会社が 8 機関、財団法人が 3 機関であった。

審査経験年数について、回答が得られた 8 機関の平均値は、2 年未満が 17%、2-5 年が 27%、5 年以上が 56%であった。5 年以上の経験をもつ審査員が 6 割以上の機関と、2-5 年の経験を持つ審査員が半数以上を占める機関の二極化が見られた。

認証数については、平成 23 年から平成 25 年の 3 年間の認証数より、各機関 1 年あたりの平均値を算出した。すると、数件～200 件以上の機関まで幅広い差が見られた。年間の認証数が 0-50 件程度の機関であっても、審査員数が多い機関もあり、年間に

一人の審査員が取り扱うことのできる経験数は、機関によって大きな違いがあることが推測できる結果であった。

審査員のバックグラウンドについて、回答が得られた 9 機関の平均値は、工学系 65%、医療系 14%、理学系 11%であった。どの機関でも、工学系出身の審査員が多いことが明らかとなった。医療系の内訳は、医師、歯科医師を除くと薬剤師が最も多かった。臨床検査技師や臨床工学技士、歯科技工士の資格を有する審査員もいた。

他機関と比較した自機関の力量の評価について、10 機関から回答が得られた。8 機関は、他機関と比較して自機関の審査員の力量が優れており、グローバルのトレーニングを受けて資格認定されることや、経験の豊富さ、審査員数の多さ、審査員のバックグラウンド、自社で保有する試験所で経験を積めることが理由として挙げられた。立地・利便性、その他設備等については、都内に近いことや QMS のグローバルなネットワークがあること、社内の試験所の有無によって回答が分かれた。他機関に及ばないと評価する部分について、5 機関が年間取扱数であると回答された。

審査員の力量の差の原因については、11 機関より回答が得られた。審査年数、品目数といった経験の違いが原因であると回答した機関が 6 社あり、最多であった。その他、個人のモチベーションや個人の限界、組織の体制が整っていないことが挙げられた。学歴、職歴、個人的特質が挙げられた。また、学歴・職歴の実務経験を考慮せず幅広く審査することは、単なる要件確認で終わり、本質的な審査にならないといったコメントもあった。

抜き打ち検査については、回答が得られた 6 機関で、日本での義務化も概ね必要で

ある、という回答が得られた。行政が制度として明確にする必要はあるものの、何か問題が発生した際には、国際整合上抜き打ち検査を実施できる体勢は必要であると考えられていた。実際に製品認証時に抜き打ち検査を実施している機関は 2 機関あり、欧州出荷時にのみ実施され、EU の通知に基づきグローバルで定められた社内手順通りに行われている、とのことであった。

IMDRF の MDSAP に関連した、監査の一元化については、理想的であるとされたものの、認証機関の力量アップ・維持、均質化が必須であるとの回答が得られた。利益相反に関する行動規範への署名は、回答が得られた 10 機関すべてで行われていた。しかしながらその署名の頻度は、1 年に 1 回行わない機関が 4 機関、未回答が 1 機関であった。また、兼業や申請書作成については、回答が得られた 10 機関すべてで取り決めが行われているとの回答であった。

審査員の技術的知識と学歴要件については、9 機関より回答が得られた（うち 1 機関は重複回答）。その結果、6 機関では学歴と技術的知識を考慮せず、訓練するという結果が得られた。理由としては、学歴よりも力量を重視すること、教育・OJT を行うことで、カバーすることが挙げられた。一方で、社内資格と関連のある分野を考慮し、学歴に密着した専門分野の審査員とさせる機関が 2 社、学歴に関連した専門分野を考慮する機関が 2 社であった。

審査員の力量の評価については、ほとんどの機関で監査・教育・訓練等の記録を参考としていた。IMDRF の MDSAP では、少なくとも 3 年ごとに立会い監査を行い、力量を確認することになっているが、立会い監査を実施すると回答したのは 5 機関のみであった。しかしながら、審査員の力量

の評価を行う頻度としては、1年に1回評価する機関が5社、3年に1回評価する機関が11社であった。3年に1回試験を課す機関もあった。

資格の更新に関する要求事項を満たさなかった場合の対応については、資格の停止・監査へ参加させない対応をしているのは3機関にとどまり、是正計画を作成するのも5機関であった。IMDRFでは、資格を停止して是正計画を作成し、是正中は監査に参加できないこととなっている。

IMDRFのMDSAPで要求される審査員の力量レベルに対する日本の登録認証機関の認識を調査した。

【審査員】

基本的力量としてIMDRFでは、審査員に対してコミュニケーション術を除くすべての事項を「非常に重要な技術または知識」と位置付け、審査員が有しなければならない力量としている。一方、認証機関では、敏感さ、対人能力、適応能力、根気についてはあまり重視されていないようだった。基本的力量の中で、客観性を重視する機関が最も多く、8社中7機関であった。

機能的力量としてIMDRFでは、審査員は監督、記録管理を除く項目を「非常に重要な技術または知識」と位置付け、審査員が有しなければならない力量としている。一方で認証機関では、記録を管理する力量を重視する機関が3社あった。機能的力量の中では、文書作成能力を重視する機関が最も多く、8社中6社であった。

技術的力量としてIMDRFでは、統計解析の知識を「非常に重要な技術または知識」と位置付けているものの、認証機関では優先順位が低かった。規制要件の知識、医療機器の知識、監査基準・監査技術の順に、重視されていた。知識を最重視する機関と、

実際の監査技術を最重視する機関とに分かれた。

【主任審査員】

IMDRFでは、すべての事項を「非常に重要な技術または知識」と位置付け、主任審査員が有しなければならない力量としている。

基本的力量について認証機関では、客観性、批判的・分析的思考、コミュニケーション術が重視されていた。審査員とは異なり、顧客や規制当局とやりとりをすることが多くなるためであると考えられる。また、鋭い観察力を重視する機関は、1社のみであった。

機能的力量については7社中6社が、チームワークを重要視していた。また、紛争解決力を重視する機関も3社あった。審査員で重視されていた、文書作成能力はあまり重視されていないようであった。

技術的力量については審査員と同じ傾向が見られた。

【最終レビュー者】

IMDRFではすべての事項を「非常に重要な技術または知識」と位置付け、最終レビュー者が有しなければならない力量としている。

基本的力量について認証機関では、客観性が最も重視されていた。その他、批判的・分析的思考、鋭い観察力が重視されていた。機能的力量について7社中4社で情報技術が最重視されていた。機関により、重視するものが分散した。

技術的力量について審査員と同じ傾向であるが、監査基準や監査の技術よりも統計解析の知識を重視する機関もあった。

【技術専門家】

基本的力量についてIMDRFでは、対人能力・コミュニケーション術、適応能力、

敏感さについては、有すべき技術にとどまるが、それらを重視する機関もあった。どの機関も、客観性を重視していた。

機能的力量について IMDRF では、チームワーク、文化的感受性は、技術専門家が有しなければならない力量としているが、必ずしもすべての機関ではそのような認識はないようだった。どの機関でも重視されていたのは、自律性であった。

技術的力量について IMDRF では、技術専門家の統計解析の知識は有用な技能・知識であるとするものの、実際には 5 機関中 2 社で、重視されていた。規制要件の知識や医療機器の知識は重視されていた。

審査員と同じ傾向であるが、監査基準や監査の技術よりも統計解析の知識を重視する機関もあった。

薬事法改正については、歓迎する、概ね歓迎する機関は 5 社、あまり歓迎しない、歓迎しない機関は 6 社であった。歓迎する理由としては、認証機関の業務が拡大することが挙げられた。歓迎しない理由としては、改正に係る準備が不十分な状態での新法施行であり、製品の安全性・有効性よりも施行までの時間が最優先になっている（複数機関）、国際整合していない（複数機関）、認証機関への規制が強化されている、実地による的確な確認の頻度が減る、認証品目になることで、年 1 回のサーベイランスがあるのであれば業界の協力が得られないことが挙げられた。

11 機関すべてがクラスⅢ製品の認証を行う予定であると回答された。人員の確保が難しくなると思われる職種については、製品の審査員と回答したのは 7 機関、QMS 審査員であると回答したのは 5 機関であった。これまで通りの運用で問題がないとするのは 1 機関であり、認証移行するのは認証基

準のある製品になることから、臨床評価専門家の確保については特に問題視されていなかった。

なお、詳細な結果については、平成 26 年度に記載したので割愛する。

(2) 海外の医療機器規制に関する調査

① 海外規制当局への訪問調査

① MHRA

調査当日は、研究班からの調査員 5 名に対して、MHRA(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency:医薬品・医療製品規制庁)からは Regulatory Affairs (Device) の Head が出席して行われた。調査結果の概要は、以下の通りとなった。

i) 第三者認証機関の業務概略

第三者認証機関(NB: Notified Body)では QMS の適合性評価を含む、製品審査が行われていた。英国では MEDDEV のガイダンスに定義された要求事項を満たす 5 つの NB が存在していた。

ii) 第三者認証機関の管理監督について

英国内の NB の管理監督は、MHRA の担当者 3 人が行っており、海外での立会い監査や製造業者の認可等を行っていた。

MHRA は以前から NB の審査員の臨床評価に対して力量不足を感じていたが、製造業者はそれについて特に問題意識をもっておらず、NB は特に対策を立ててこなかった。そこで、最近では MHRA が中心となって NB の審査員を対象に審査のガイダンスにそったワークショップを開催し、教育が行われ始めているようであった。

PIP 問題後、NB の業務を査察することになり、欧州委員会(European Commission: EC)と、EU のうち 2 カ国が認証機関を監査することになり、規制が強化される傾向であった。

iii) 今後の展望

欧州議会からの提案として、リスクの高い医療機器についてはどのNBでも審査できるのではなく、欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMA)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、検討されていた。

② 米国 FDA

調査当日は、研究班からの調査員5名に対して、FDA(Food and Drug Administration: 食品医薬品局)からはCDRH(Center for Devices and Radiological Health: 医療機器・放射線保健センター)国際業務室の Associate Director が出席して行われた。調査結果の概要は、以下の通りとなった。

i) 第三者認証機関の業務概略

米国ではFDAから認定を受けた第三者認証機関が Accredited Person(AP)となるが、2004年に第三者認証機関に対して教育訓練を行い、16のAPを認定して以来、新たに認定された機関はないとのことであった。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、現在では7機関に減少していた。

APは(米国の)クラスII、IIIの医療機器のQMS適合性調査、510(k)のレビューを行っていた。APによる510(k)のレビュー件数は、2004年には年間241件であったが、2013年には128件へと減少していた。

認証機関への要求事項として、ISO17021(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)やISO17065(製品認証を行う機関に対する要求事項)といった国際規格は用いられてお

らず、別のガイダンスによってAPに対する基本要件事項や教育訓練事項を定めていた。

ii) 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。しかしながら、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。

iii) 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。

③ Health 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、以下の通りとなった。

i) 第三者認証機関の業務概略

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

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 適合性調査の証明書が発行されていた。証明書の有効期限は 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、さらに証明書更新のための監査を受けることになっていた。

ii) 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た。

iii) 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 証明書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った。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った。

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 証明書が発行され、カナダ市場へ展開することができた。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書は 2 件のみであった。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た。

② 海外の第三者認証機関への調査

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。

整形外科や歯科領域の医療機器、一般医療機器、能動型埋込み医療機器、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。

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。

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。

審査員の教育について

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。

2) 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担当)、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。

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 については医用電気機器の安全性、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、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。

D. 考察・結論

(1) 国内登録認証機関への現状調査

実地調査より

2年の研究期間内に6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。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。

現状では、クラスII医療機器の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、認証機関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た。

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。

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か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。

アンケート調査より

アンケート調査の結果をみると、高度管理医療機器の認証業務開始以降にかかる対策を積極的に講じるところまではいかない認証機関が複数あると見受けられた。力量の確保については、評価項目の妥当性を含め、必要に応じ改訂し、よりよいものに変化させていく必要があると思われる。

日本の現行法では、抜き打ち検査の実施が要求されていないため、欧州出荷時にはEUの通知に基づき抜き打ち検査を実施している機関があるものの、通常日本では行われていない。そのため、通常の審査で十分な審査ができるよう、審査員ひとりひとりの教育、スキルアップが重要となる。

各認証機関では、認証機関としての役割を認識しており、機関における審査員資格の認定制度、教育制度に自信を持つ機関がある一方で、日々の審査に不安を感じ、国による審査員の教育を期待する機関もあった。いずれにしても、国民の健康を守るためには、審査員の教育等、責任をもった行動が求められる。

(2)海外 NB への現状調査

①認証機関の手法に対する考察

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。使用実績が十分ある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のようである。

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、何をもって是とするのか等、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、EC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、EC 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 1 欧州認証機関に対する当局の新しい監査体制

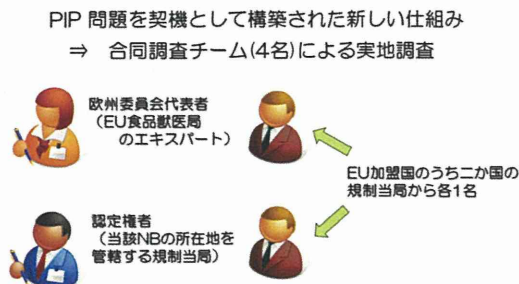
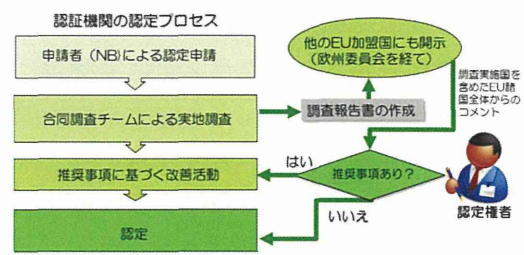


図 2 に各認証機関が認定あるいは認定更新されるまでのプロセスを示す。

図 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二名の監査を受けることになる。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えたと思われる。