

(QMS 関連)

日本医療機器産業連合会の方々、医薬品医療機器法登録認証機関協議会の方々、東京都、埼玉県、静岡県薬務主管部署の方々

(GCTP 関連)

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRMの方々

(医薬品添加剤関連)

日本医薬品添加剤協会、医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会、日本製薬団体連合会品質委員会の方々 その他

## A. 研究目的

本研究の前身は研究代表者らが平成23年度から平成25年度まで実施した「GMP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究」（地球規模保健課題推進研究事業）であった。この3年間の研究成果として、医薬品GMPガイドラインの国際整合性確保については、国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体（PIC/S; Pharmaceutical Inspection Convention and Cooperation Scheme）のガイドラインの内容比較を行い、国際整合化に必要な内容を把握した上で、国内外の製薬業界、行政当局双方にとって利用しやすいよう、GMPガイドラインの国際化及び体系化を提案し、最終年の平成25年度にGMP施行通知の改訂及びその解説書的存在であるGMP事例集を改訂し、製薬業界、行政当局への国際レベルのGMPの浸透を促した。このことは間接的に我が国のPIC/S加盟の要件とされる“GMP調査員がPIC/S GMPガイドラインを活用する”ことを達成した。

一方、医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事が必要となっており、医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動向を調べて GMP 自主基準の提言整備を行った。

過去のこのような研究結果を礎に昨年度は医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準（QMS）及び再生医療等製品（GTP: Good Tissue Practice、後に GCTP: Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice）の2分野を追加し、「GMP、QMS、GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合

化に関する研究」を開始することとした。

この2分野を追加した背景には薬事法の改正があった。改正薬事法は平成25年11月27日に公布され、特に医療機器及び体外診断用医薬品（以下、医療機器等）の特性を踏まえた改正が行われた。医療機器等の製造・品質管理方法の基準適合性調査（以下、QMS調査）についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、行政当局ともに、より国際整合性を高めた QMS 規制への取り組みが要求されることとなった。これまで我が国の医療機器規制は、その物の製造に係る個々の製造所ごとに製造・品質管理要件として QMS 省令への適合を求めてきた面があることから、規制要求事項に応じた医療機器 QMS の構築は、個々の製造業者が担ってきたという背景がある。一方、国際整合の観点から見ると、医療機器の製造・品質管理は、複数の製造所を含むシステムとして捉えて実施されており、その QMS 調査も複数製造所に跨って行われるのが一般的である。このような現状に鑑み、今般の改正では、医療機器の製造に係る全製造所を統括する製造販売業者に対して、QMS 調査を要件化することとなった。また、このような広域的な QMS に対応すべく、QMS 調査実施者も PMDA 又は登録認証機関に集約されている。

一方、再生医療の分野では、平成25年に医薬品医療機器法及び再生新法が公布され、また平成26年にこの2法が施行された。これにより、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療分野における自由診療や臨床研究で使用される特定細胞加工物について、これらの品

質を確保するため、製造所における製造管理及び品質管理に対する規制が新たに講じられることとなった。これを踏まえ、昨年度、本研究班では、医薬品医療機器法及び再生新法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。

以上のような急速な制度の変革が多かった平成26年度を振り返ると、それぞれの分野における企業における新制度の運用が、まだまだ浸透していないことが、実施したアンケート等で浮かび上がってきた。そのため、本年度は各分野とも新しい制度の運用を困難としている企業が活用しやすい管理モデルなどを作成し、提案することを目標とした。

具体的には、医薬品のGMPについては平成25年度の施行通知改正で盛り込んだ「品質リスクマネジメント」と、今後、重要な概念としてPIC/S GMPガイドライン等で検討が進められているICH Q10（「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（平成22年2月19日付課長通知））の製造所への浸透度を確認したうえで管理モデルの作成を検討した。また、PIC/S で始まった無菌医薬品の製造に関するガイドライン（Annex1）の改訂作業に関与することで、国内の当該企業の実情を反映することに努めた。

一方、医療機器についても業界へのアンケートを通して要望が多かった、最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例を作成することを本年度の目標とした。

また、再生医療等製品については、平成27年度に2品目の承認審査が進んだこともあり、プロセスバリデーションが実施不可の場合のベリフィケーションの活用方法を提案することを目標とした。

医薬品添加剤については、業界団体が有する自主基準を改訂することを目標に挙げ、使用側（医薬品製造業者）と供給者（医薬品添加剤業者）の両者が活用可能な基準とすべく、それぞれの意見及びグローバルな基準を参考に基準改訂を試みた。

## B. 研究方法

当研究班は、4つの分野からなることから、医薬品、医療機器等、再生医療等製品、医薬品添加剤の順に以下のとおり、研究方法、研究結果、結論を取り纏めた。

### （GMP）

#### B-1. 品質リスクマネジメントやICH Q10で提唱されている医薬品品質システムの活用に関するアンケートの実施

昨年度、日本製薬団体連合会の品質委員会のメンバー及び（独）医薬品医療機器総合機構内のレギュラトリーサイエンス研究として品質管理部の部員の協力を得て作成した業界向けアンケートを日薬連経由で実施し、その結果を取りまとめた。アンケート内容については、一部、局方やサイトマスターファイル関連も追加して実施した。

#### B-2. PIC/S Annex1 改訂作業への参加

本PIC/S GMPガイドラインの改訂に先立って、PIC/Sから提示されたコンセプトは、

ICH Q9及びQ10ガイドラインの考えを適用することを目指すこと及び品質リスクマネジメントの概念を取り入れることで患者へのリスクを最小限とすることを考慮しつつも、科学的に不必要な要求項目を極力少なくすることに重点をおいた改訂を目指すこととされた。そのため、本研究では、まず、上記コンセプトペーパーのAnnex1の改訂方針をもとに、現行のAnnex1を見直し、改訂事項として特に重要と考えられる項目について抽出し、各項目について分科会を設置し、現行のAnnex1と製造管理及び品質管理の実態について分析した。

#### B-3. GMP/GDP inspectors working group への参加

欧州各国の GMP 査察当局が参加し GMP ガイドラインの作成等の協議を行っている GMP/GDP inspectors working group に参加し、情報収集を行った。

(QMS)

#### B-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 省令 への対応状況の調査

小規模の医療機器製造販売業者に対する調査として、アンケート方式(愛知県、埼玉県及び静岡県にて許可を取得している医療機器製造販売業者)及びより詳細を把握するための訪問調査(限定第三種及び第三種医療機器製造販売業者、第二種さらには ISO 取得済みの第一種製造販売業者の6企業)を実施した。

#### B-5. 最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成

業界からの要望が多かった最終製品の保管のみを実施している製造所の品質マニュアルのモデルを作成した。

#### B-6. QMS 調査での指摘事例について

第三者認証機関と PMDA が実施している QMS 調査について、指摘事項の比較及び考察を行い、公表することは企業での QMS 改善に有意義である。実際の情報収集を行うため、登録認証機関 (ARCB) への協力要請を行った。

(GCTP)

#### B-7. 再生医療等製品の製造に関するベリフィケーションについて

GCTP 省令で特徴的でかつ新しい“ベリフィケーション”は、従来の医薬品のバリデーションが製品製造の恒常性の確保を目的にしていたのと異なり、バリデーションが妥当な理由により実施できない場合に適用するものであるとされたが、その具体的な考え方が示されておらず、浸透していなかったことから、このベリフィケーションについての考え方について、業界団体(日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM) に対して意見募集を行い、そこで収集された意見を検討すると共に、ベリフィケーションに対する理解不足や疑問に答え、ベリフィケーションを実際に運用する際に必要となる要素を抽出した上で、重要な各項目を整理、検討した。

また、2015年3月に英国で出された「Building on our own potential : a UK pathway for regenerative medicine」(我が国の潜在的可能性に基づく構築:英国が再生医療に向けて歩むべき道筋)の

報告書が発行されたため、研究材料として翻訳を実施した。

(医薬品添加剤)

B-8. 医薬品添加剤の GMP 自主基準改訂について

昨年度まで翻訳等を実施し、把握してきた海外ガイドラインを参考に、本年度は医薬品添加剤協会が 2014 年度に作成した自主基準の改訂に着手した。改訂作業は製造委託側である製薬企業と医薬品添加剤製造者及び医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会の協力を得て実施した。

C. 研究結果

(GMP)

C-1. 品質リスクマネジメントや ICH Q10 で提唱されている医薬品品質システムの活用に関するアンケート結果

アンケートを集計した結果、多くの国内製造所では、これまでも変更管理や逸脱管理等の運用を通して、何らかのリスク評価を行っており、その結果を製造所内の関係部署間で共有している。このような実態を踏まえると、品質リスクマネジメント及び ICH Q10 の考え方について、国内製造所では、取込みがある程度進んでいる状況であると考えられる。しかしながら、主に国内製造販売のみに携わる製造所では、品質リスクマネジメントの活用や品質システムの効率の良い運用に関してスムーズな取り込みが難しく困惑している状況にある理由が解析結果から浮き彫りになり、また、全体の 12% の製造所では品質リスクマネジメントを実施できていないことが判明した。その課題解

決のために、実際に発生している問題点を踏まえた GMP 管理モデルを示す手法は、これまで遅滞していた品質リスクマネジメント及び ICH Q10 の概念の運用を活性化させ、結果として GMP 管理水準の国際統合化を促進するものと考えられる。

C-2. PIC/S Annex1 改訂作業について

研究班では、Annex1 の改訂に関し、特に重要な項目として、環境モニタリング、シングルユースシステム、ろ過滅菌の 3 点を抽出し、それぞれの分科会で検討した結果に基づき、PIC/S 側に改訂案を提示した。平成 28 年 2 月時点で、検討参加各国から提示された案文全体について開示されていないが、PIC/S 加盟国への案文の提示、パブリックコメント、総会での承認を経て改訂作業が終了する見込みである。

C-3. GMP/GDP inspectors working group への参加結果について

EU 内で行われている各種ガイドラインの作成及び改訂作業の最新動向を知ることができ、日本の GMP 調査方法等への応用を検討するのに有用な情報であった。また、PIC/S の動向や EMA 以外の当局の情報収集もできた。特に項目としては、

- ・ Guideline on GMP for IMPs
- ・ GMP for ATMPs and ATIMP's
- ・ Impacts of GMP on MAHs
- ・ EU GMP guide の Annex1 及び ISO14644 の改訂状況
- ・ Priority Medicines Scheme (PRIME) について
- ・ Data Integrity など

に関する情報であった。

(QMS)

C-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 省令への対応状況の調査について

アンケートの集計結果によれば、約 70%の事業者が旧法下で実施していた GQP に基づく体制を利用することで、今般の移行を終えたと回答していた。一方で回答者のうち 25%の事業者は、「改正 QMS 省令に対応した組織、人員を記載した組織図及び担当業務について定義し、品質マニュアルについては改訂作業中」あるいは「未対応」を選択しており、依然、小規模事業者にとっては改訂作業に苦慮していることを表す結果となった。特に苦慮している理由としては、改訂のための人員（リソース）不足、改訂に必要な情報不足（情報源が乏しい）が上げられた。

C-5. 最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成について

特に最終製品の保管のみを行う製造所を対象とした品質マニュアルの構築事例を作成、完成し公開した。これによりこれらの企業も品質マニュアルの作成が可能になるが、QMS 本質的な理解については、引き続き課題が残る。

C-6. QMS 調査での指摘事例について

情報収集は平成 28 年 3 月末までとしているため、結果の集約は来年度に実施する予定である。

(GCTP)

C-7. 再生医療等製品のベリフィケーションについて

再生医療等製品は生きた細胞が製品となる特性上、承認前に十分な製造実績を積むことが困難な場合があり、プロセスのバリデーションが実施できないことがある。特に早期承認制度を設けた日本においては、そのような再生医療等製品特有の事情から、製造の恒常性を検証するためにベリフィケーションが適用できる場合がある。ベリフィケーションを適用する場合の留意点について、以下の項目について Q&A 形式にまとめて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課の課長通知として発出した。

また、「Building on our own potential : a UK pathway for regenerative medicine」（我が国の潜在的可能性に基づく構築：英国が再生医療に向けて歩むべき道筋）の報告書を翻訳した結果、日本の規制上の課題がいくつか挙げられたが、今後も引き続き、海外規制文書の発出に注視してゆく。

(医薬品添加剤)

C-8. 医薬品添加剤の GMP 自主基準改訂について

2014 年に日本医薬品添加剤協会が作成した自主基準の改訂案及び Q&A 案を作成し、厚生労働省へ提示した。

D. 考察

(GMP)

本研究では、国内の中小の医薬品製造所も含め、グローバルな品質保証体制を

構築することを目的に、本年度は現状把握のためのアンケートを実施し、その解析を行った。これによると「品質リスクマネジメント」及び「医薬品品質マネジメント」の実施について、特に「参考となる基準が無い場合、適切な評価方法・判断方法が分からず、潜在的なリスクの掘り起こしができていない」という意見が多かった。これは、厚生労働省から出された通知がいずれも概念的なものであり、実運用に結び付けにくいと考えられる。本研究の最終年である次年度には、実用面に配慮した管理モデルを提案することを検討したい。

一方、PIC/S ANNEX1 の改訂作業については、日本の意見を取りまとめ、PIC/S 側に提示し、最終的な ANNEX1 改訂案が作成される見込みである。その後、PIC/S 加盟国へのパブコメ及び来年度の PIC/S 総会での承認が得られれば、正式な PIC/S GMP ガイドラインとして発行される見込みである。

#### (QMS)

アンケートや訪問調査の結果、概ね、医療機器製造販売業等の実態を把握ができたと考えられた。そのため、特に最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアル事例構築を行い、厚生労働省から事務連絡として周知することができた。さらに次年度は、新制度化で高度管理医療機器の調査を行うようになった登録認証機関と(独)医薬品医療機器総合機構の QMS 調査での指摘事例を検討・公表することで、両者の調査スキルの向上と医療機器製造業者への改善を促す予定である。

#### (GCTP)

再生医療等製品の特性を考慮した製造管理・品質管理のあり方や品質確保については、使用する細胞自体が未知な部分が多いことからまだまだ課題が多い。引き続き、海外当局の動きに注意を払いながら国内ガイドラインの整備を進めていく予定である。

#### (医薬品添加剤)

医薬品添加剤の使用側である製薬企業と添加剤製造者の両者の意見を反映した自主基準案及びそれと補足する Q&A 案を作成完了した。今後、厚生労働省の確認を経て事務連絡として発出を検討する予定。また、今後は、作成した「医薬品添加剤 GMP 自主基準」(案)及びその「関連質疑応答集」(案)を厚労省からの事務連絡として確定させ、広く周知することで、医薬品添加剤の適切な製造・品質管理業務を遂行する環境を整えるとともに、自主基準の運用を行うことで生じる疑問等に応えるための質疑応答集の充実を図る必要があると考えている。

#### E. 結論

医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の製造は、いずれも世界各国で行われており、それぞれグローバルな製造管理及び品質管理の基準も作成されている。また製造に関する技術的進歩もあり、各基準の改訂作業も絶えず行われている。我が国の基準においても最新のグローバル基準を取り込むことはもちろんのこと、逆に我が国から諸外国へ基準

案を提案しグローバル基準作成に貢献することも必要である。このような研究活動を継続的に実施することは、流通するそれぞれの製品の品質保証や品質確保に直結し、最終的に使用者の安心、安全を高めることができる。これは行政の大切な役割である。それぞれの製造者は様々な組織体であり十分なリソースが確保されている場合もあれば、そうで無い場合もある。本研究ではなるべく中小の企業にもグローバル基準が浸透するよう考慮し、事例等の策定に取り組んでいきたいと考える。このように業界全体の底上げを進めると共に、間接的に国内製品の海外輸出にも貢献できることを期待する。

F. 健康危害情報  
なし

G. 研究発表  
各分担研究報告書に記載。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特になし。

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政策研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 27 年度  
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構  
研究分担者 宮本 裕一 埼玉医科大学

研究要旨：本研究は医療機器に関する国際的なガイドライン等を把握し、国内のガイドライン等において、統合化を図ることにより国内の医療機器企業や QMS 調査員の質の向上に寄与するものである。本年度の研究では、改正 QMS 省令の運用が、より円滑に行われるべく、以下の調査検討を行った。

(1) 医療機器製造販売業者の改正 QMS 省令への対応状況に関する実態調査

新法施行後、実際に医療機器製造販売業者がどのように改正 QMS 省令に対応し、新たな QMS を構築してきているのか、その現状を把握するため、愛知県、埼玉県、静岡県  
の医療機器製造販売業者を対象にアンケート調査を実施した。また、具体的な情報を収集するため、回答を得た企業のうち、複数社に対する訪問調査を実施した。その結果、特に第三種医療機器製造販売業者や ISO13485 を取得していない小規模事業者を中心に改正 QMS 省令に対する理解が不足していること、品質管理監督システムの構築に苦慮していること等が判明した

(2) 最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成

最終製品の保管のみを行う製造所については、旧 QMS 省令第 3 章で要求された手順書等による品質管理に代わり、QMS 省令第 83 条で準用する第 2 章から第 5 章までに基  
づき、QMS による品質管理が求められることとされた。これにより、最終製品の保管のみを行う製造業者は、新たに QMS の計画となる品質マニュアルを作成することが必要となるため、その作成の一助とするために事例を作成した。当該マニュアル以外にも、限定第三種医療機器製造販売業者に対して要求される品質マニュアルモデルの作成に向け、改正法の要求事項の整理を行った。

(3) QMS 適合性調査における指摘事項の収集・分析

新法施行後一定期間が経過したにもかかわらず、改正 QMS 省令に対する理解が乏しい故に発生する指摘事項が多いことが、企業、調査実施者（PMDA、医薬品医療機器法登録認証機関協議会（以下、「ARCB」という。））から発せられた。そこで、QMS 省令に関する理解の乏しい企業の品質管理に関する理解の向上を通じて高品質な医療機器

の供給に貢献する事を目的とし、調査実施者の指摘事項を収集・分析し、結果を公表することとした。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本医療機器産業連合会の方々、医薬品医療機器法登録認証機関協議会の方々、東京都、埼玉県、静岡県の薬務主管部署の方々

## A. 研究目的

平成 26 年 11 月施行の医薬品医療機器法は、医療機器及び体外診断用医薬品（以下、「医療機器」という。）の特性を踏まえた複数の改正点を有するものとなっている。医療機器の製造・品質管理方法の基準適合性調査（以下、「QMS 調査」という。）についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、行政当局ともに、より国際整合性を高めた QMS 規制への取り組みが要求されることとなった。これまで我が国の医療機器規制は、その物の製造に係る個々の製造所ごとに製造・品質管理要件として QMS 省令への適合を求めてきた面があることから、規制要求事項に応じた医療機器 QMS の構築は、個々の製造業者が担ってきたという背景がある。一方、国際整合の観点から見ると、医療機器の製造・品質管理は、複数の製造所を含む一つのシステムと捉えて実施されており、その QMS 調査も複数製造所に跨って行われるのが一般的である。今般の改正では、医療機器の製造に係る全製造所を統括する製造販売業者に対して QMS 調査を要件化することとなったが、平成 17 年度以来、医療機器 QMS の構築に主体的な役割を担ってこなかった製造販売業者が、本来の ISO13485 等、国際規格の趣旨を反映した QMS の構築のあり方を適切に認識し、何ら支障なく対応できているものとは考えにくい。

本研究の目的は、改正 QMS 省令施行後の現状において（1）医療機器製造販売業者が改正 QMS 省令をどのように理解し、ど

のように対応しているのかを調査、（2）今般の改正において、多くの製造販売業者が最も対応に苦慮していると思われる最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成、（3）QMS 適合性調査における指摘事項の収集・分析を行うことで、高品質な医療機器の供給の促進に寄与することにある。

## B. 研究方法

研究班は、医機連所属の業界団体と、実際に QMS 調査を実施する PMDA 及び ARCB の代表者によって組織されている。また、現状の医療機器製造販売業者の実態等の把握及び作成する品質マニュアルの構築事例の適切性を検証する意図から、東京都、埼玉県及び静岡県の実務主管部署の担当者にもオブザーバー参加をお願いした。研究班は、目的欄に記述した 3 項目についての調査検討を効率的に実施するため、各代表者の専門性を考慮した上で、さらに三つの作業班へと分割された。

### B-1. 医療機器製造販売業の改正 QMS 省令への対応状況の調査

愛知県、埼玉県及び静岡県にて許可を取得している医療機器製造販売業者に対し、各県実務主管部の管理するメーリングリストを経由して、「改正 QMS 省令施行後の医療機器製造販売業者の現状調査質問票」を送付、電子メール又は FAX にて直接回答を得た（添付資料 1）。回答は設問ごとに集計、グラフ化した。

## B-2. 医療機器製造販売業者への訪問調査

具体的な情報を収集するため、回答を得た企業のうち、複数社に対する訪問調査を実施、特に下記の点に着目した情報収集を行った。

(1) 医療機器製造販売業者の改正 QMS 省令への対応状況

(2) 改正 QMS 省令の運用上の問題点

(3) 円滑な運用のために必要な施策等  
調査先の選定は、アンケート調査の際、訪問調査の受け入れをご快諾頂けた事業者のうち、限定第三種及び第三種医療機器製造販売業者を優先した。また他業種、業態間の差異等をより明確にするため、第二種さらには ISO 取得済みの第一種製造販売業等も加えるものとした。訪問調査先は以下の通り。

① SK 社 (限定第三種製造販売業者、輸入販売)、② Y 社 (限定第三種製造販売業者、国内自社一貫製造)、③ TK 社 (第三種製造販売業者、国内自社一貫製造)、④ S 社 (第二種製造販売業者、中間製品輸入後、国内組立て)、⑤ A 社 (第一種製造販売業者、海外および国内自社一貫製造)、⑥ T 社 (第二種製造販売業者、国内自社一貫製造 (薬事行政下に新規参入))

## B-3. 最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成

改正 QMS 省令にて要求される製造販売業者を中心とした QMS 構築のあり方について検討し、標準的な QMS 構築に関する事例の提言を行った (品質マニュアル構築事例の作成)。比較的業界のニーズが高いと思われる最終製品の保管のみを行う

製造業向けの品質マニュアルの事例の作成は、①マニュアル作成の前提条件、保管工程の位置付け及び製造販売業者が保管業者を管理していることの明確化、②具体的なマニュアル案の作成、③当該マニュアル案の活用による問題点の確認作業等を経て行った。

また、改正 QMS 省令の理解に懸念のある限定第三種製造販売業者を対象とする品質マニュアルの事例作成のため、改正法の要求事項を整理し、課題を抽出した。

## B-4. QMS 適合性調査における指摘事項の収集・分析

日本国内で調査実施者が行う QMS 適合性調査について、平成 27 年 11 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日までの期間を対象に、①業態 (製造販売業、登録製造所の区別)、②指摘事項、③指摘事項に関連する QMS 省令の条文の収集を行うこととし、ARCB 代表幹事あて、平成 27 年 10 月 27 日付けで事務連絡を発出した。(添付資料 2)

## C. 研究結果

### C-1. 医療機器製造販売業の改正 QMS 省令への対応状況の調査

アンケートは全 48 問のチェック式とした。業種や ISO 13485 取得別や、海外工程の有無等、製造販売業者の状況に応じた質問項目を複数設けるとともに、適宜コメント欄も設けた。全設問に対する集計結果は添付資料 3 に示した。

添付資料表 1 に所在地別に見たアンケート配布数と回答率を、添付資料表 2 に業種別に見たアンケート配布数と回答率

を示す。配布対象業者総数の 28 %にあたる 85 社から回答を得た。

従業員数が 10 人以下の比較的規模小さい製造販売業者の多くは、ISO 13485 を取得していないが、従業員数の増加に伴い ISO 13485 の取得率は増加する傾向が見られた。予想されたことではあるが、ISO 13485 を取得、維持していくためには、ある程度の会社規模が必要であるものと思われる。ISO の初回取得時には、200 - 500 万円の費用を要したと回答した事業者が最も多く、その後もそれなりの維持費がかかることを考えると、資金力に余裕のない事業者が取得に消極的になるのも無理はない。

本アンケート調査の回答者の約 7 割が、何らかのかたちで自社組立工程を有するビジネス形態であった。これらの製造販売業者は国内自社で組立工程を経る製品を扱っているということから、製品実現プロセスに対する理解もあり、製造販売業者主導の QMS 構築時において、手も足も出なかったという事態は生じにくかったものと考えられる。未回答の製造販売業者のビジネス形態は不明であるが、昨年度のアンケート結果や輸入販売業向けの品質マニュアルの要望が多かった背景を考慮すると、やはりその多くは組立工程を有していないビジネス形態と考えるのが妥当であり、改正省令に対応しきれていないからこそ、未回答であったとも考えられる。

回答頂けた事業者の多くは、あらかじめ選択肢として設けていた業界団体に所属し、規制関連の情報を得ているようであるが、中部医療機器工業協会（製造販

売業者所在地：愛知県）、埼玉県医療機器工業会（製造販売業者所在地：埼玉県）等の地域の業界団体への所属を明示される方も多く、これも貴重な情報源であることが窺える。ある訪問調査先のご担当者は、このような地域の機器工業会の役員を務めておられたが、その方によると当該地域でニーズの高いビジネス形態を想定した品質マニュアルのひな形を、別途作成中とのことであった。一方、業界団体に所属していないと回答された事業者は 25 社あったが、これらの事業者の方々であっても、厚労省、PMDA、都道府県の HP あるいは各種団体の主催する薬事研修会に参加する等、情報の入手には努力をされているようである。

「QMS 適合性調査実施者から都道府県が外れることに対して危惧されていることはあるか」については、今般の改正において小規模事業者がもっとも不安を覚えるポイントであるものと考えていたが、危惧されていることが「ある」と答えた事業者は、回答者全体の約 3 割にとどまった。アンケート実施段階において、QMS 調査実施実績が乏しく、具体的な弊害が想定しづらかったこと、最も関わりの深いと思われる第三種製造販売業者の回答率が低かったこと等の理由はあるにせよ、被調査者側はこのことについて意外にも冷静に捉えているようである。「ある」と答えた回答者は、やはり相談体制への不安を挙げる方が多く見られた。

「改正 QMS 省令への対応状況とその措置」の集計結果によれば、約 7 割の事業者が旧法下で実施していた GQP に基づく体制を利用することで、今般の移行を終

えたと回答している。すなわち GQP で整備した手順書を活用することで対応しており、一から QMS に係る手順を整備し直すようなことは行ってはいない。一方で回答者のうち 25%の事業者は、「改正 QMS 省令に対応した組織、人員を記載した組織図及び担当業務について定義した。品質マニュアルについては改訂作業中」あるいは「未対応」を選択しており、依然、改訂作業に苦慮していることを表す結果となった。

## C-2. 医療機器製造販売業者への訪問調査

### ① SK 社(限定第三種医療機器製造販売業者、輸入販売)

ビジネス形態と QMS 構築に至る背景：自社グループの海外製造所から完成品を輸入、国内自社で包装表示保管等を行い、製造販売している。検査機器の製造販売を実施するにあたり、第三種医療機器製造販売業を取得。台湾にある他社製造所から完成品を輸入、国内自社で包装表示を行い出荷。体外診断薬を取り扱っていたことから、医薬品 GQP を基に品質システムを構築することを試みたが、スムーズにはいかなかった。

規制変更に伴う苦慮点等：手順書の再整備に時間をとられた。医薬品 GQP から QMS への変更ということもあり、対応がとれない文書が多く、一から見直さざるを得ないものが半分以上あった。組織体制の整備においてリソース不足(人員不足)が浮き彫りになった。

情報源について：医機連加盟団体に所属している。規制関連情報は概ね入手で

きていると思う。PMDA の HP にて公開されている情報は今般提供されたひな形も含め、大変役に立っている。

QMS 省令に沿った品質管理監督システムの維持とその有用性と実効性について：弊社の業態のキーププロセスは購買管理であると考えており、QMS もこれを軸として整備してみたが、あまりうまくいっていない。苦情があがってきたときの変更管理に複数の部署が関わってくるが、それぞれの部署の担当役員が異なっているため、承認に時間がかかる。反面、以前よりも得られる情報が増えてきていることは実感している。

改正 QMS 省令の対応について：省令対応の組織図と担当業務の定義は終わっている。品質マニュアルは改訂作業中である。

ISO 取得について：現在は取得を考えていない。海外製造所に対して日本の規制を説明するために、ISO13485 の要求事項に沿って説明はしているが、相手の登録製造所は ISO を取得しているので相手の方がよくわかっている。

### ② Y 社(限定第三種医療機器製造販売業者、国内自社一貫製造)

ビジネス形態と QMS 構築に至る背景：国内自社製造所で一貫製造したものを製造販売している。旧医療用具 GMP を出発点としており、ISO に係る用語になじみがない状態から構築を始めている。品質保証業務担当者(設計責任者も兼任)が、ISO9001、ISO13485 関連の一般書籍を参考にしつつ品質マニュアルを作成している。ISO13485 をベースとした参考文献が少なく、要求事項の考え方等は、ISO9001 をや

さしく噛み砕いた一般書籍に頼ることが多かったとのこと。

規制変更に伴う苦慮点等:QMS 文書の整備には大変苦労した。弊社の業態にあったひな形が欲しい。取り扱う製品が多岐にわたっているため、製品標準書の整備には時間がかかった。また工員への教育訓練については、その難しさを実感している。いわゆる「職人」の人材が中心であるため、新たに手順書を作り、記録様式に規格・許容値等を載せて、チェックするだけでも嫌がる。(自らが規格・許容値に入っているかどうかを判断し、ダメなら次工程には回していないと言われる。いちいち記録をとってられるかとのこと。記録を残すことが手間だと考えている)。

情報源について:医療機器関連団体には所属していないが、県のHPにて提供される情報は得るようにしている。今般の改正も自力で対応するよう努力している。業界団体が主催する説明会等で配布される資料は、第一種、二種製販を想定したものが多く、三種が得られる情報は少ないように感じている。

QMS 省令に沿った品質管理監督システムの維持とその有用性と実効性について:構築はしてみたが、やはり手順が煩雑になり、実際の手順を遂行する者の理解が不十分となるため、形骸化しているようだ。弊社の製品は職人の経験に頼って成り立っているため、余計な手順が増えることで、かえって製品品質に影響が出るのではないかと危惧している。QMS 文書は社内で作成している。コンサルタントは費用の面も大きいですが、弊社の実

情・実態に合わないような提案をしてくるコンサルタントではどうしようもない。定型文を売って終わりというコンサルタントも存在すると聞いている。弊社に合った仕組みを一緒に考えてくれるようなコンサルタントならば考えないでもない(型にはまった仕組みを押し付けられて、現状うまくいっている弊社のやり方をガタガタにされるリスクの方が怖いとのこと)。

改正 QMS 省令の対応について:省令対応の組織図と担当業務の定義は終わっている。品質マニュアルは作成途上と思っている。他社の方々がどう対応しているのかを参考にする機会がほしい。要求事項を満たすにはどう対応すればよいのか、自分たちの実施している方法以外のものを知りたい。また自分たちのレベルを把握しておきたい。そういった意味でも、要求事項に対する対応事例を公開してほしい。

ISO 取得について:海外で売るという意欲があまりないので、無理に取得することは考えてはいない。(国内シェアが8-9割の製品を取り扱っている)。コスト的なことももちろんあるが、コンサルタントと同様、無理して取得してもシステムが会社に合わなかったときの損失の方が大きいと考えている。

その他(要求事項の解釈と対応方法):監麻 0827 号逐条通知を見て、初めて「こうやって考えるのか」と思った要求事項があった。定型運用法を全ての会社にあてはめるのではなく、その会社の実態実情に沿った対応方法を認めていくべきだと思う。

③ TK 社(第三種医療機器製造販売業者、国内自社一貫製造)

ビジネス形態と QMS 構築に至る背景・規制変更に伴う苦慮点等：国内自社製造所で一貫製造しているものを製造販売している。本邦対応の規制対応については旧 QMS/GQP 省令に基づいたものが最初であるが、元々製販・製造一体の会社であり、担当者も兼務している状況。今般の改正について特段苦労した点もない (ISO13485 取得済み)。

情報源について：県の医療機器工業会に所属している。提供される情報は得るようにしているし、今般の改正に係る情報も問題なく得られていると思う。医機連の講習会には参加している。

QMS 省令に沿った品質管理監督システムの維持とその有用性と実効性について：ISO9001 を平成 12 年 7 月に、ISO13485 を平成 20 年 12 月に取得し、現在は ISO13485 のみ更新している。10 年以上にわたり ISO 規格に基づく品質管理監督システム下で現場を回しているの、それなりに実効性は伴っていると考えている。QMS の構築や関連文書の作成は社内で実施している。

改正 QMS 省令の対応について：省令対応の組織図と担当業務の定義は終わっている。改正対応の品質マニュアルは作業中ではあるが、ほぼ完成済している。ベースの品質マニュアルはすでにあるので不安はない。

ISO 取得について：ISO9001 を経て ISO13485 を取得した。コンサルタントは使わず、マニュアル本を購入してきて社内に対応してきた。ISO 初回取得時には

200-500 万円、維持に年間 100 万円程度かかる。メリットも感じているが、期待したほどの効果が得られていないとも思う。CE マーキングまではなかなかとれない。(一機種 300 万円で、モデルチェンジしたら、また新たに取得しなければならないため)

その他(要求事項の解釈と対応方法)：要求事項への対応は、基本的に認証機関の言うとおりにやってくる。どのようにすればよいのかを示してもらった方がよい。議論して納得してもらっても、おそらく次回似たようなことを言われるので、その都度時間がとられてしまう。そういった意味では、逐条解説通知の存在は、むしろありがたい。

④ S 社(第二種医療機器製造販売業者、中間製品輸入後、国内組立て)

QMS 構築に至る背景：低周波治療器、超音波治療機器の中間製品(回路基板やハウジング)を輸入(主にドイツ)、国内自社製造所にて組み立てをして製造販売している。(認証品のみの取扱い)。平成 17 年以降に旧 QMS 省令に基づく QMS を構築しているが、取引先との関係もあり、ISO13485 に基づく品質システムは有していた。

規制変更に伴う苦慮点等：手順書の再整備、管理責任者の養成には多少苦労した。ISO13485 は取得していたとはいえ、どちらかといえば輸入販売メインの業態であり、それなりに労力は費やした。現在は規定や手順書等の統合、社内取り決め書で回せるようになっており、今般の改正には支障なく対応できていると思う。

情報源について：医機連加盟団体に所

属している。QMS の管理責任者が中部医療機器工業協会の役員を務めている関係上、規制関連情報についてはほとんど入手できていると思っている。PMDA の HP にて公開されている情報は、今般提供されたひな形も含め、大変役に立っている。中部医療機器工業会では、これをベースに現在、製造工程を有する製造販売業者向け（クラスⅡ、クラスⅢ製品を取り扱う業者）のひな形を作成している（製造工程をもっている業態が会員に多いため）。3月には完成予定。

QMS 省令に沿った品質管理監督システムの維持とその有用性と実効性について：品質マニュアルは ISO のベースがあったので社内で作成しており、維持管理も問題なく行えていると考えている。もちろん実効性は伴っていると思っている。

改正 QMS 省令の対応について：GQP 省令で利用していた規定や手順書を統合および社内取決め書を再構成する程度で済んだ。QMS をよく理解している人材が不足しているので、一人当たりの担当プロセスが多くなってしまったことに対して、多少の不安はある。設計管理に係る要求事項が適用となったことについては、（主力製品である治療機器を例に挙げて説明を受けた）ドイツの製造所から製品を輸入しているが、設計をアウトソースしている要素があったことが判明。その要素に関して当該事業者にお問い合わせでも、諸々の図面を提供してもらえなかった。とくに JIST0601-1 に係る資料が手に入らず、現状では監査に対応できないのではないかと危惧している。製品実現には影響はないと考えているので、少なくとも

実績がある製品については考慮して欲しい。

ISO 取得について：更新費用の負担は大きいですが、効果も実感しているので、今後も更新していく予定である。

⑤ A社（第一種医療機器製造販売業者、海外および国内自社一貫製造）

ビジネス形態と QMS 構築に至る背景・規制変更に伴う苦慮点等：海外自社グループの製造所で一貫製造した完成品を輸入、製造販売しているが、一部国内自社一貫製造品も取り扱っている。元々ワイヤーロープ、メッシュロープ、ドライブケーブル等の工業製品を製造していたという背景から、初期の品質管理監督システムは ISO9001 に基づくものであった。欧州を中心に外国にも製品を販売しているため、ISO13485 への対応は必須であり、そのようにやっていた。今般の改正は ISO 本来の考え方に寄っていったため弊社にとってはありがたい。

情報源について：医機連加盟団体に所属していることから情報は十分得られていると思っている。県の医療機器工業会にも所属しており、提供される情報は得るようにしている。国内規制関係は全く問題ないと考えているが、問題は ISO 改訂に関する情報である。弊社としては医機連の ISO 関連報告会で提供される改訂動向に関する情報が役立っている。

QMS 省令に沿った品質管理監督システムの維持とその有用性と実効性について：複数の監査を経験していく中で、その実効性も高まってきていると考えている。先だって PMDA の監査があり、文書間の整合性や更新の遅れ、内部監査のサン

プリング方法の妥当性について口頭指導を受けた。以前から問題ではないかと考えてはいたが、優先事項とは捉えておらず、改善が完了していなかった。このような監査はプロセスを洗練させるための良い機会と考えている。

改正 QMS 省令の対応について：今までやってきたことを少し変える程度で対応できた。製販機能と製造機能を合わせる時、多少書類の整理が大変ではあった。責任技術者と管理責任者の責務の解釈についての指針が不十分ではないかと感じている。今回の改正もそうだが、パブコメの期間が短すぎるし、そもそも回答に目を通してきているのかどうか疑問をもっている（本質的なことを指摘しているのに、回答がスルーされている）。

ISO 取得について：ISO13485 を取得済み。認証の維持管理にかかる年間の費用は、コンサルタント料を含め 500 万円以上（取得しないと始まらないので完全な必要経費として認識されている様子）。認証を維持していく上で問題となっていることは、ISO 規格の改訂動向についてタイムリーな情報収集ができていないということ（改訂を考慮した事前準備ができない。今回の改訂も通るか通らないかわからず、動きがとれなかった）。

⑥ T 社（第二種医療機器製造販売業者、国内自社一貫製造（新規参入））

ビジネス形態と QMS 構築に至る背景：医療機器製造業許可を 2014 年 2 月に、製造販売業許可を同年 11 月に取得したばかり。開発を進めていたロボット製品（能動型回転運動屈伸装置）が、リハビリに関係するものであったため、医療機器業

界へと参入。民間のコンサルタント会社の指導を適宜受けつつ QMS を構築してきた。

情報源について：中部医療機器工業会からの情報がメインとなっている。とくに情報不足を感じることはない。QMS 関連の情報は、担当者を外資系の認証機関主催のセミナーに参加させることで、十分なものが得られている（コストパフォーマンスも良いと思う 4-5 万円/日）。

QMS を整備してみて思うこと：①無理な和訳が多いため現場に定着しづらいと感じた。実効性を持たせるということに意識を置いているので、組織内定着をはかる上で障害となっている。②弊社とはベースが全く異なると感じた。弊社の場合、「現場レベル」で継続的な改善を実施していく文化であり、最終検査を重要視している。ISO の考え方はわかるが、プロセスをきちんと整備したところで、品質が良くなるとは思えない。QMS は証拠をきちんと残すための決まりごとだと思っている。QMS 関連文書等は整備することはできたが、支障なく運用していけるかどうかは不安がある。③設計管理は適用されるものだと思っていたので、特にどうということはない。設計計画、図面、リスクアナリシス、ユーザビリティ等、似たようなことはやってきているので、監査にも対応できると思う。

ISO 取得について：今は取得の意志はない。

その他（薬事規制全般に対する印象）：直接関係はないが、業許可の手続きが原始的に感じた。うちは代表取締役が複数人いるが、株主総会のたびに変わる可能

性がある。この際、変更届けを出さなければいけないが、実務の面倒を見るわけでもない人の健康診断書など、これだけ組織が大きくなると取るのにも苦勞する。せめて部長レベルにできないか。クラス II までは社員が行う耐久性試験等、人体に大きな影響がないものは臨床試験の括りからは外してほしい（相談に行ったら GCP になる可能性を示唆された）。

#### C-3. 最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成

主として医機連 QMS 委員会所属の研究協力者によって作成され、東京都、埼玉県及び静岡県薬務主管部による照査等を経て完成に至った。当該品質マニュアルの事例は、品質マニュアル、製造販売業者との取り決め等により構成されており、自社の活動に即した QMS 構築のために、単純に使用すれば良いというものではなく、使用者自らが考えなければ運用出来ない内容となっている。また、昨年度公開した輸入製造販売業者向け品質マニュアルの構築事例と対をなすものであり、併せて活用してもらうことを想定している。

当該品質マニュアル事例（添付資料 4）は平成 28 年 2 月 29 日付け厚生労働省医薬・生活衛生食品局監視指導・麻薬対策課からの事務連絡（添付資料 5）により、全国薬務主管課長あて発出し、PMDA 品質管理部の HP に公開した。

また、限定第三種製造販売業を対象とした品質マニュアル事例作成のため、改正 QMS 省令の要求事項、課題等を抽出した。（添付資料 6、添付資料 7）

当該資料を基に限定第三種製造販売業を対象とした品質マニュアルの構築事例を作成中であり、平成 28 年度中の公開を目標としている。

#### C-4. QMS 適合性調査における指摘事項の収集・分析

PMDA 及び ARCB の指摘事例を収集中である。平成 28 年 4 月 1 日以降、結果を分析し、講習会等を通じて周知を行う予定である。

また、上記で収集した調査実施者の指摘事例及び今年度和訳した GHTF/SG4/N84:2010（添付資料 8）等を参考に、現在 PMDA の HP に公開中の輸入製造販売業者向け品質マニュアルの構築事例を改定し、各事業者のより一層の品質向上を目的とした品質管理システムの構築に役立てるつもりである。

#### D. 考察

本アンケート調査の結果によれば、一般の改正において中心的な役割を果たしている製造販売業者は、旧 GQP 省令に基づくシステムを巧みに利用することで、改正 QMS 省令に対応しようとしており、一から QMS を構築するという多大な負荷は避けられたものと考えられる。特に対応への苦慮が懸念された旧輸入販売業の業態を持つ製造販売業者は、この傾向が強かったものと思われる。昨年度、当研究班から提供した品質マニュアルのひな形は、彼らを想定したものであるが、当該ひな形の存在は、あまり知られていなかったようではある。一方で存在を知っていた事業者のほとんどが、参考にはなつたと

考えていることから、今後このひな形が周知されるとともに、今回完成をみた最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例を参照することで、より質の高いQMSの構築が図られることが期待される。

現状における我が国の多くの製造販売業者のQMSは、ISO 9001、13485の取得状況を鑑みれば、厳密に改正QMS省令に基づいたものになっているとは考えにくい。改正QMS省令は、旧QMS省令よりもさらにISO13485の要素や考え方が色濃く反映されている規格であることから、ISO13485をすでに取得し、海外への輸出も行っているような製造販売業者にとっては、改めて対応を求められるものが比較的少なく、そればかりか歓迎する意見もある。このような事業者の関心事は、さらなるプロセスの改善やISOの改定状況の把握等にあり、今般の改正対応など造作もなかったのではないかとさえ思える。

一方でISO13485未取得の製造販売業者は、事業規模が小さく（従業員数が少なく）、情報源が限られ、本改正により新たにQMSへの対応を求められるような第三種製造販売業者等にとっては、その対応が一大イベントであったことが推察される。このような第三種製造販売業者の多くを占める小規模業者が、ISO 13485を取得しにくい背景には、やはり金銭的な面が大きいようだ。顧客からブランド力の証明ともなるISOの取得を求められることは多々あるようだが、これが障壁となって断念しているケースが多い。本アンケートでISO 13485を取得している製

造販売業者にISO 13485初回取得時の費用をお尋ねしたところ、200万円以上と答えた業者が38社中22社に上り、維持費もまた、12社が200万円以上と回答している。この額は小規模業者にとっては、決して安くはない金額であり、またそれなりのリソースも必要とされることから簡単に取得に踏み切れないのも理解できる。また小規模事業者の中には、金銭的な面よりもむしろ、現状、顧客からの評価も高く、うまく回っている自社の仕組みに対し、無理にISOをあてはめることで、そこにひずみが生じてしまい、逆に不具合品の発生頻度が上がってしまうことを危惧する意見もある。少なくとも国内向けの製品を主力としている事業者に対しては、QMS省令の要求事項をISOの要求事項の解釈に準ずるものとして扱うのではなく、その事業者に合ったより柔軟な解釈を認めていく方向にはできないものだろうか。

本アンケート回答者の実に4割以上が比較的規模が大きいとされる第一種製造販売業者であり、残念ながら第三種製造販売業者の回答率が芳しくはなかった。小規模事業者の多い第三種製造販売業者の方々からの回答、およびそのコメント欄を吟味すると、従業員数、資金、情報および経験不足を読み取ることができ、訪問調査の結果もそのことを裏付けるような結果が得られた。また回答を寄せて頂いた第三種製造販売業者の方々には、おそらく積極的に改正QMS省令に対応しようとしている事業者であり、未回答の事業者では、上記で挙げた項目の不足がより顕著になっていることが推察される。