

厚生労働行政推進調査事業費補助金
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 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 29 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、医療機器及び体外診断用医薬品（以下「医療機器」という。）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製造販売業者及び製造業者（以下「医療機器製造販売業者等」という。）QMS 調査実施者（以下「調査実施者」という。）の質の向上に寄与すべく実施している。本年度は、平成 31 年 3 月 1 日に完全移行される ISO13485:2016 準拠の QMS 省令の施行を見据え、その適切な理解と調査実施者及び被調査者共に支障のない運用に資する情報の提供という観点から、以下の三つの研究課題に取り組んだ。

（ 1 ） ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成

平成 31 年 3 月 1 日から、QMS 省令のベースとなっている ISO13485:2003 が、ISO13485:2016 に完全移行される。QMS 省令第二章は、ISO13485:2003 と同等であることを公表しているため、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO13485:2016 に対応させる必要がある。本年度は、ISO13485:2016 に対応した QMS 省令（案）の作成を行った後、法令用語への修正作業及び難解な用語を分かりやすい言葉に置き換える作業を行った。

（ 2 ）電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO13485:2016 への移行に伴い、電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としている。本年度は、医薬品 GMP における「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン（案）」作成時の手順を参考に、QMS 版を作成するにあたっての手順の検討を行った。また、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。

（ 3 ）QMS 調査結果報告書の平準化

調査実施者における QMS 調査結果報告書（以下「調査報告書」という。）の記載要領については、平成 26 年 10 月 24 日薬食監麻発 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」で明確にされたところである。本記載要領は、GHTF SG4 N33R16:2007 などの国際的な基準に従って作成されたものであるが、これに従って調査報告書の内容が記載されていない事例が散見される。また、海外当局との 2 国間で調査報告書の相互受入が進められている状況もあり、調査報告書の記載内容の平準化とその充実を図るための追加的な検討が期待されている。本年度は、調査実施者の現状に対するアンケート調査等を実施するとともに、国内の調査実施者が記載すべき調査報告書のあり方について議論した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

一般社団法人日本医療機器産業連合会の方々、一般社団法人日本臨床検査薬協会の方々、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会の方々、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会の方々、医薬品関係者、医薬品医療機器等法登録認証機関協議会の方々

A．研究目的

平成 26 年 11 月 25 日施行の医薬品医療機器法は、医療機器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。医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準適合性調査（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、規制当局とともに、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。

本研究班では、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、支障なく対応できるよう、各種ガイダンス文書を作成し、行政通知、事務連絡等を通して公表してきた。この間、ISO13485:2016 が平成 28 年 3 月に発行され、経過措置期間である 3 年以内に、ISO13485:2003 と整合している現行の QMS

省令を、新たに一部の要求事項が強化された ISO13485:2016 対応のものへと整合させる必要が生じてきた。現行 QMS 省令の制定からわずか 3 年程度しか経過していない状況において、これら要求事項を反映した QMS 省令を新たに制定することは、被調査者である医療機器製造販売業者等のもとより、調査実施者にとっても混乱を生じかねず、新たな QMS 省令の運用指針を明確にする必要がある。

特に電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いられるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションを求める等の要求事項が追加されることについては、文書や記録を電磁的に管理する医療機器製造販売業者等が増加傾向にあるにもかかわらず、既存の関係法令や通知を十分に理解しないまま運用している例も散見され、今般の追加要求事項に対応できる素地があるとは考えにくい。

また、調査実施者が作成する調査報告

書に記載すべき項目については、国際的なガイダンスに準拠する形で、厚生労働省から平成 29 年 7 月 31 日付け薬生監麻発 0731 第 11 号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「QMS 調査要領について」(以下単に「通知」という。)により示されているところである。一方で、通知では各記載項目に何を記載するかについて具体的に示していないため、調査実施者間でその記載内容にバラつきがでる懸念があった。近年日本・台湾間で調査報告書の受入れが具体的に検討されているところであり、日本の調査実施者が作成した調査報告書が他国においても利用可能となるよう、その記載内容を平準化し、より充実したものとする必要があった。

上述の背景及び昨年度までの研究成果を受け、本研究班では (1) IS013485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説(案)の作成、(2) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成、(3) QMS 調査報告書の平準化の検討及び国際的に通用する報告書の作成を促すため、調査報告書の記載事例(以下「報告書記載事例」という。)の提示、以上三つの課題に取り組む。これにより医療機器製造販売業者等の国際規格に準じた規制に対する理解と対応の円滑化を促すとともに、調査実施者の作成する調査報告書の記載内容の平準化とその充実を図ることができると考える。

B. 研究方法

研究班は、一般社団法人日本医療機器産業連合会、一般社団法人日本臨床検査

薬協会、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会、医薬品関係者と QMS 調査を実施する PMDA 及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会(以下「ARCB」という。)の代表者によって組織されている。研究班は、目的欄に記述した 3 項目についての各種検討や文書作成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、複数の作業班へと分割された。

B-1. IS013485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説(案)の作成

IS013485:2016 の制定及び JIS Q 13485:201X の作成に携わった専門家の方々、IS013485:2016 を適用規格として QMS を構築した企業の方々及び調査実施者を中心に、IS013485:2016 に対応した QMS 省令(案)の作成を行った。その後、厚生労働省医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課の職員を交えて本年度に WG を 2 回開催し、法令用語への修正作業及び難解な用語を分かりやすい言葉に置き換える作業を行った。

B-2. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

電磁的文書及び記録の管理に関する国際状況についての理解と医薬品 GMP における「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン(案)」作成時の手順を参考にするため、当該ガイドラインの作成に関わった専門家を招き、本研究班員を対象に勉強会を実施、さらに QMS 版を作成するにあたっての手順の検討を行った。

医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、アンケー

ト調査を平成 30 年 1 月 16 日から 2 月 28 日まで実施した。アンケートの質問項目の作成作業は、研究協力者のうち、国内外の電磁文書記録の管理に対して造詣の深い方々を中心に素案を作成して頂き、これを研究班全員で査読、追記修正を複数回繰り返すかたちで進められた。アンケートは、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、日本製薬団体連合会会長、一般社団法人日本臨床検査薬協会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会委員長宛て協力依頼を行うとともに、上記団体に加盟していない企業からの回答を貰うため、厚生労働省から各都道府県宛、本研究の活動を周知して頂いた。来年度以降の活動で、設問ごとに集計、グラフ化し、ガイダンス作成の対象とすべき内容を選別する予定である。

B-3. QMS 調査結果報告書の平準化

本作業班は、実務者からの意見を成果物に反映すべく調査実施者たる PMDA や登録認証機関からの研究協力者から構成することとした。

調査実施者における調査報告書の平準化のための足掛りとするため、各調査実施者の実態把握のためのアンケート票（添付資料 1）を作成し、全調査実施者に送付した。アンケートの質問項目については、各機関の調査報告書の記載方法のバラつきを客観的に比較するために、特定のサブシステムの記載事例を実際の調査報告書から抜き出して提示するように要請した。

アンケート結果を基に、作業班で報告書記載事例の検討を行った。検討に際し

ては、平成 29 年 6 月から 12 月までの期間に合計 5 回の対面での討議を行い、調査実施者の実態に即して現実的な提案ができるように配慮した。また、調査報告書記載事例を補完する目的で、通知の改訂の提案を併せて検討した。

C. 研究結果

C-1. ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成

ISO13485:2016 に対応した QMS 省令（案）を作成した（添付資料 2）。

C-2. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

電磁的文書等の管理に関するガイドラインの歴史的及び国際的な背景を把握するとともに、すでに運用実績のあるガイドラインを有する医薬品業界の現状についての勉強会を実施した（添付資料 3）。本勉強会の成果を踏まえ、医薬品業界にて参照される「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン」の素案作成時の手順及び医療機器製造販売業者等の業態を検討、現状の把握と指針として必要な項目を明らかにするためのアンケート調査を行うべく、アンケート票を作成した（添付資料 4）。

C-3. QMS 調査結果報告書の平準化

各調査実施者における調査報告書の実態把握のためのアンケートを実施し平成 29 年 7 月までに、対象となった全機関（15 機関）から回答を得た。回答の結果次のことが判明した。

- 調査対象施設における「サブプロセスの運用状況」や「調査した内容」について、重要な情報である

にも関わらず一部の調査実施者において明確に記載していなかった。また、各調査実施者で記載内容にバラつきが認められた。

- 通知で示している記載項目のうち、一部（特に「調査を行った品目」）については、記載していない調査実施者が多数認められた。

要因として、上述した記載項目について通知の中で記載すべき項目として明示されていない、記載項目の一部については、書き方がわかりづらい等の課題が挙げられた。

このため、本作業班では、調査報告書のあり方について具体的に示すべく検討を行い添付資料 5 のとおり調査報告書記載事例の素案を作成した。また通知の内容を見直し、調査報告書に必要な要件に提案すべく、通知の改訂案を添付資料 6 のとおり作成した。（ただし上記 2 つの成果物については改正予定の QMS 省令の内容を正確に反映したものとはなっていない。このため次年度以降も精度を高めるための検討を続ける予定である。）

D. 考察

【ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成】

ISO13485:2016 への対応は、欧州及びオーストラリアでは平成 31 年 3 月までに、カナダでは平成 31 年 2 月までに対応を完了する予定である。また、米国でも ISO13485:2016 への法規制上の対応を検討しており、特に日本から海外に医療機器を輸出する企業にとって、その対応は

急務である。また、日本の製造管理及び品質管理の水準を国際標準とするために、ISO13485:2016 に対応した QMS 省令を早期に作成することは大変意義があると考えられる。一方、施行後 5 年を経過しない現行の QMS 省令への対応に苦慮する国内企業も多いことから、今後新たに制定する QMS 省令への対応を滞りなく行うためには、分かりやすい解釈を示すと共に、講習会等を利用して積極的に周知を図るなど、国内企業に対する継続したフォローアップ活動も重要となる。今般、研究班で作成した QMS 省令案は、要求事項を分かりやすく解説して作成したものであり、QMS 省令で解説できないものは、逐条解説でさらに解説する予定である。また、作成した QMS 省令及び逐条解説を各企業に浸透すべく、施行後は講習会等で積極的に周知していきたいと考えている。

【電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成】

QMS 省令で要求される文書、記録の電磁的管理については、「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令」（平成 17 年 3 月 25 日付け厚生労働省令第 44 号）、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」（平成 17 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401022 号厚生労働省医薬食品局長通知）、「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正について」（平成 26 年 8 月 27 日付け薬食監麻発 0827 第 4 号厚生労働省医

薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)にて要求事項が示されているが、QMS 調査実施時において、未だその「真正性」、「見読性」、「完全性」が不十分な電磁的文書、記録を提示されることも多く、適切な文書・記録の電磁的管理に手をこまねいている医療機器製造販売業者等が存在するのが実情である。また、ISO13485:2016の発行に伴い QMS ソフトウェアの適用のバリデーションに関する要求が強化され、今後 ISO13485:2016 に対応した改正が予定される QMS 省令では、QMS 省令で作成が求められる文書、記録を電磁的に管理するために使用するソフトウェアに対してバリデーションの実施が求められるため、これに対応できる何らかの指針の必要性も考慮しなければならない。研究班にて作成し、現在医療機器製造販売業者等に回答を依頼中であるアンケートは、上述のような医療機器製造販売業者等の現状を細かく把握できるような構成となっていることに加え、必要とされる管理指針を業態ごとに浮き彫りにできるよう工夫したつもりである。今後の集計作業の結果を踏まえ、業界ニーズを反映したガイドラインの素案作成にあたっていきたい。

【QMS 調査結果報告書の平準化】

調査報告書に記載すべき事項については、医療機器規制分野における国際整合の枠組みであった Global Harmonization Task Force(GHTF)においてガイドラインが作成されており、現在欧州、カナダ等においてもこれに準じた運用がなされているところである。日本においても通知で上記ガイドラインに即した調査報告書の記載を求めているところであるが、

GHTF ガイドラインにおいては記載すべき項目を規定しているが、記載内容について踏み込んだ解釈を提示していない状況であった。

近年 MDSAP や日本・台湾間の調査報告書の受入れなど、実際に国を越えて相互に調査報告書を活用していく枠組みが具体的に提案若しくは実行されている状況であり、日本においても具体的な指針が必要な状況であった。

本研究では、日本の調査実施者における実際の調査報告書記載事例をもとに、調査報告書の具体的なあり方について提示すべく調査報告書記載事例の作成及び通知の改正提案を行った。調査報告書記載事例については、調査実施者に対して法的な拘束力を持つものではないが、調査実施者がこれに準じて調査報告書に記載することで国際的にも十分に受入れられるものになると期待される。

本年度は上記について成果物の素案をかたちにすることができた。次年度は、改正後の QMS 省令に対応したものとすべく精度を上げるとともに、通知への反映等実行性を求めていくことで成果物の価値を高めたい。

F．健康危害情報

なし

G．研究発表

1. 第 31 回医療機器・体外診断用医薬品 QMS 講習会(東京会場：平成 29 年 10 月 31 日実施、講師：澤田石勝也)(大阪会場：平成 29 年 11 月 10 日実施、講師：宮本裕一)

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
なし

添付資料

1. 各調査実施者の実態把握のためのアンケート票
2. ISO13485:2016 に対応した QMS 省令（案）
3. 電磁的文書等の管理に関する勉強会資料（8月実施）
4. 電磁的文書等の管理に関するアンケート票
5. 調査報告書記載事例
6. 通知の改訂案