

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

令和元年度
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 日に完全移行された ISO 13485:2016 に準拠した 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）ISO 13485:2016 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 日をもって QMS 省令のベースとなっている ISO 13485:2003 が、ISO 13485:2016 に完全移行された。QMS 省令第二章は、ISO 13485:2003 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、ISO 13485:2016 に対応させる必要がある。平成 29 年度は、ISO 13485:2016 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。本年度は改正省令が公布される予定であったが、省令の公布が来年度となったため、逐条解説（案）の作成は来年度を予定している。

（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

ISO 13485:2016 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。昨年度は、電磁的な文書及び記録の保管形態を取り入れている先進的な海外医療機器製造業者を対象に、紙媒体で作成した文書及び記録の電磁的な記録媒体への移行、電磁的な管理の在り方について実態を把握すべく訪問調査を行った。

本年度は、昨年度の訪問調査の結果を踏まえ、電磁的な文書等の取扱いについて、

現状の法規制等から留意すべき事項について、ガイダンス文書をまとめた。

(3) QMS 調査結果報告書の平準化

平成 29 年度の本研究において、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。）の記載内容の平準化とその充実を図るため、調査報告書の記載事例案の作成を行った。本記載事例案は ARCB に周知を行ったところ。平成 30 年度はその運用状況について、アンケート調査により確認した。また、海外当局との 2 国間での調査報告書の相互受入に資するべく、本記載事例案の英訳作業を実施した。本年度の活動内容として、改正された QMS 省令に基づきこれまで作成した成果物を最終化することを予定していたが、改正省令の施行が遅延したため来年度以降に延期することとなった。

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 ISO 13485 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、ISO 13485:2016 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、ISO 13485:2003 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 ISO 13485:2016 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にとって、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

は考えにくいことから、平成 30 年度は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を把握するため、電磁的な文書及び記録の保管・管理を取り入れている先進的な海外企業を訪問し、実態について調査を行った。

平成 29 年度の本研究においては、調査報告書の平準化による効率的な調査を実現することを目的に調査報告書の記載事例案を作成したところであった。本記載事例案は調査実施者において周知されており、いくつかの機関ではその運用も開始されている。平成 30 年度は本記載事例案の最終化に向けてその実効性を確認する目的で、利用実態についての調査を行った。また、調査報告書の海外当局との相互活用の推進に資するため本記載事例案の英訳作業を行った。

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) ISO 13485:2016 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. ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説(案)の作成

ISO 13485:2016 の制定及び JIS Q 13485:2018 の作成に携わった専門家の方々、ISO 13485:2016 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、ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令(案)の作成を行った。しかしながら本年度予定されていた QMS 省令改正の公布は予定が延期されたため、当初予定されている逐条解説(案)の作成は来年度実施する。

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

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を把握するため、電磁的な文書及び記録の保管・管理を取り入れている先進的な海外企業を訪問し、その電磁的な文書及び記録の保管管理の実際について調査を行った。その結果、離れた施設間での情報共有を目的として紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体化する作業を実施していた施設では、当該作業に際しても真正性、見読性、保存性を確保するための種々の措置を実施し

ており、記録の信頼性を担保していることがわかった。QMS ソフトウェアバリデーションに際しても、米国 FDA が発行したガイドライン（「General Principles of Software Validation」）を主要な要求事項と捉えており、上記ガイドラインを参考にしつつ、リスクマネジメントと各 QMS ソフトウェアの特性に応じた形でバリデーション活動を実施していることがわかった。

昨年度までの調査結果等から、現状の諸外国を含めた規制等を整理し、QMS 省令との関連から留意すべき事項をガイダンスとしてまとめた。

B-3. QMS 調査結果報告書の平準化

本年度の本研究においては、これまで作成した成果物について、調査実施者間の議論により、改正された QMS 省令に準じたものとすべく修正し、最終化することを予定していた。一方 QMS 省令交付の延期に伴い、上記について来年度実施することとした。

C. 研究結果

C-1. ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成

なし

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

昨年度までの調査結果等から、現状の諸外国を含めた規制等を整理し、QMS 省令との関連から留意すべき事項をまとめた電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスを作成した（添付資料 1）。

本ガイダンスでは、QMS で使用するコンピュータソフトウェアの適用のバリデー

ション及び電磁的記録を作成する際に適用される ER/ES 指針についてまとめ、最後に QMS 省令と ER/ES 指針との関係についてまとめた。

C-3. QMS 調査結果報告書の平準化

なし。

D. 考察

【ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成】

ISO 13485:2016 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 ISO 13485:2016 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、ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令を早期に対応を完了させ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。また、作成した QMS 省令及び逐条解説を各企業に浸透させるべく、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）（以下「ERES 指針」という。）、「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状である。また、ISO 13485:2016 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 ISO 13485:2016 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と考え、本研究班にて現状の規制要求事項に則したガイダンス文書を作成した。

また、作成したガイダンス文書を各企業に浸透させるべく、来年度以降は講習

会等で積極的に周知していきたいと考えている。

【QMS 調査結果報告書の平準化】

平成 29 年度の本研究班においては、調査実施者間の議論により、調査報告書記載事例案の作成を行った。平成 30 年度は、作成した調査報告書事例案の運用状況についてアンケート調査を実施し、その利用実態について把握することができた。

今回の調査報告書事例案は、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を記載することで国際的にも十分に受け入れられるものになると期待される。平成 30 年度に実施したアンケートでは、報告書事例案の周知及び運用が進んでいることが確認できた。

同じく平成 30 年度には、本調査報告書事例案の英訳作業を併せて行った。近年 MDSAP や日本・台湾間の調査報告書の受け入れなど、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、英訳された調査報告書記載事例はこれを後押しできるものとして今後活用できるものと期待出来る。

本年度は、これまで作成した成果物を改正された QMS 省令に従って修正し、最終化することを目的として活動する予定であったが、改正省令の交付の延期により活動を来年度に持ち越すこととなった。本研究の成果は多くの調査実施者において既に運用されているものである。来年度予定されている省令の改正にあわせるかたちで本研究の成果物を最終化し、改

正後も活用されるように引き続き取り組んでいきたいと考えている。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. なし

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. 品質管理監督システム（QMS）に係るコンピュータソフトウェアの適用に関するバリデーション並びに電磁的な文書及び記録の管理に関するガイドランス（2019年版）