

国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方について

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方 SWG

平成 31 年度からの 5 年間の計画として策定された「医療機器規制と審査の最適化のための協働計画」に基づき、本研究班において国際整合を踏まえた QMS 適合性調査制度の在り方について検討した。

この検討の背景には、医療機器及び体外診断用医薬品（以下「医療機器等」という。）の産業界から挙げられた以下の課題がある。

- (1) 本邦における QMS 適合性を証する基準適合証の発行単位が製造販売業者並びに製品群と登録製造所の組合せに基づいており制度が煩雑である。
- (2) 本邦における薬機法¹上の責任は、一義的に製造販売業者が担っており、製造販売業者は複数の基準適合証を保持する場合でも 1 つのシステム（QMS）に包含して、維持、管理しているが、QMS 適合性調査に占める登録製造所の役割も大きい。例えば、最終製品の保管に係る登録製造所についても、基準適合証ごとに QMS 適合性調査の対象となり、活動の実態は基準適合証（品目）により大きく異なることが多いが、基準適合証ごとに調査が行われている。（ただし、滅菌及び最終製品の保管に係る登録製造所については、薬機法施行規則第 114 条の 32 において「例外的製造所」とされており、この製造所が同一でない場合でも QMS 適合性調査を要しない場合もある。）
- (3) 指定高度管理医療機器等の認証品目については、登録認証機関に求められる「ISO/IEC 17021-1」に準じた年次の「サーベイランス審査」が行われている。一方で、認証品目よりもリスクの高い高度管理医療機器等の承認品目については、薬機法第 23 条の 2 の 5 第 7 項の規定及び薬機法施行令第 37 条の 21 に基づき、承認の取得後 5 年ごとに定期 QMS 適合性調査を受けることになっており、リスクの高い高度管理医療機器等の方が、調査頻度が低くなっている。（ただし、登録認証機関が実施する「サーベイランス審査」については、薬機法上に規定された QMS 適合性調査には該当しない。）

1 サブワーキング (SWG) の所見

本検討では、旧 GHTFⁱⁱ加盟国（米国、カナダ、欧州及びオーストラリア）における QMS 適合性調査制度の現状調査を行い、本邦における QMS 適合性調査制度との比較検討を実施した。諸外国と本邦の QMS 適合性調査制度の比較検討をもとに、産業界から挙げられた課題に対し、当該 SWG で検討した所見を以下に示す。

(1) MDSAP において、QMS 適合証 (MDSAP Certificate) は、組織（製造業者、本邦では製造販売業者が相当する。）に対して 1 枚のみ発行され、組織が扱う製品群の変更が生じた場合、追加の QMS 適合性調査が行われた上で、QMS 適合証の書き換えが行われるため、常に 1 枚の QMS 適合証を維持していればよい。

また、欧州においては、法的製造業者（本邦では製造販売業者が相当する。）が QMS 適合性調査の被調査者であり、日本の製造業者に該当するクリティカル・サプライヤ (Critical Supplier) は調査権者の判断により、実地又は書面による調査の要否が判断される。

課題 (1) 及び(2)に関して、製造販売業者の責任及び体制により重きを置いた QMS 調査制度の在り方として、国際整合も踏まえつつ、欧州、カナダのような調査範囲（スコープ）の導入を検討してもよいと考える。

(2) 欧州では、更新を目的とする定期調査に加えて、ISO 13485 等の QMS 規格の認証維持を目的として年次のサーベイランス調査が行われている。また、カナダにおける QMS 調査制度として導入されている MDSAPⁱⁱⁱにおいても年次のサーベイランス調査が実施されている。一方で、本邦における高度管理医療機器等の承認品目については、承認の取得後 5 年ごとの定期 QMS 適合性調査が行われており、QMS 調査の頻度については国際整合の観点からは差異が生じている。

国際整合的な制度の比較からも、本邦における QMS 適合性調査制度に、サーベイランス調査を導入することは、医療機器等製造販売業者等の QMS の質の向上に寄与すると考える。

ただし、サーベイランス調査を本邦に制度として導入するには、所見(1)も鑑みながら、サーベイランス調査の実施頻度、QMS 適合性調査の対象等を含め、QMS 適合性調査制度の見直しを検討する必要がある。

本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方を検討するにあたり、上述の所見は、今後の QMS 適合性調査制度を検討する上で、議論の一助となることを期待している。

2 サブワーキング (SWG) の主な検討項目

(1) 旧 GHTF 加盟国 (米国、カナダ、欧州及びオーストラリア) における QMS 適合性調査制度の現状調査について

表 1 に示す検討方法に従い、旧 GHTF 加盟国 (米国、カナダ、欧州及びオーストラリア) における QMS 適合性調査制度の現状調査を行い、本邦における QMS 適合性調査制度との比較検討を行った。(添付資料 1 及び添付資料 2)

表 1 国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方についての検討方法

	調査手法	調査項目	終了予定
1. 旧 GHTF 加盟国における QMS 適合性調査制度の現状調査	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 対象国の規制当局の公表情報よりデスクトップリサーチを行う ✓ 研究協力者の加盟団体又は企業から対象国の規制当局の QMS 適合性調査手法の聞き取り調査を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 旧 GHTF 加盟国 (米国、カナダ、欧州及びオーストラリア) の市販前、市販後の QMS 適合性調査制度 	2021 年 12 月
2. 他国と本邦の QMS 適合性調査制度の比較、分析、検討	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 研究班において、本邦と対象国の QMS 適合性調査制度の比較、検討を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 対象国の市販前、市販後の QMS 適合性調査制度と本邦の QMS 適合性調査制度の比較、分析、検討 ✓ 日本国民の健康福祉、医療に貢献する QMS 適合性調査制度の在り方の検討 	2022 年 6 月
3. 本邦により適した QMS 適合性調査制度の提言	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 研究班において、QMS 適合性調査制度の比較、分析、検討を行った結果より、提言をまとめる 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 国際整合を踏まえつつ、日本国民の健康福祉、医療に貢献する QMS 適合性調査制度の在り方について提言をまとめる 	2022 年 12 月

なお、オーストラリアの QMS 適合性調査制度については、規制制度の切替えと時期が重なり、公表情報が更新されていないことを確認した。そのため、本検討においては、オーストラリアの QMS 適合性調査制度については参考情報とした。

米国を除く旧 GHTF 加盟国では、QMS 適合性調査の基準として ISO 13485:2016 に基づいた規制要求事項を制定している。米国においては、Code of Federal Regulations Title 21 Part 820 Quality System Regulation を基準とした QMS 適合性調査が行われている。この米国の規制についても ISO 13485:2016 との整合のため、改訂作業が進められている。

カナダにおける規制要求事項である MDSAP においても、ISO 13485:2016 をベースに MDSAP 加盟国の要求事項を含めており、MDSAP の調査報告書は旧 GHTF 加盟国を含む諸国で活用されている。これらを踏まえると、本邦の QMS 省令も ISO 13485:2016 の要求事項を含めたものであり、QMS 適合性調査の基準の国際整合は進展していると考えられる。

(2) 他国と本邦の QMS 適合性調査制度の比較、分析、検討について

他国と本邦の QMS 適合性調査制度の比較、分析を行ったところ、サーベイランス調査、無通告調査及びフォローアップ調査について差異を確認した。それぞれの調査に対する検討結果を以下に示す。

① サーベイランス調査について

サーベイランス調査については、MDSAP 調査を規制要求事項としているカナダ、ISO 13485 の認証取得が必須の欧州において年次を実施している。

本邦においても、指定高度管理医療機器等の認証品目については、登録認証機関に求められる「ISO/IEC 17021-1」に準じた年次の「サーベイランス審査」が行われている。一方で、認証品目よりもリスクの高い高度管理医療機器等の承認品目については、薬機法第 23 条の 2 の 5 第 7 項の規定及び薬機法施行令第 37 条の 21 に基づき、承認の取得後 5 年ごとに定期 QMS 適合性調査を受けることになっており、リスクの高い高度管理医療機器等の方が、調査頻度が低くなっている。

他国のサーベイランス調査と本邦の定期 QMS 適合性調査を比較した場合においては、調査の頻度について国際整合の観点からは差異が生じている。本邦における QMS 適合性調査制度に、サーベイランス調査を導入することは、医療機器等製造販売業者等の QMS の質の向上に寄与すると考える。ただし、サーベイランス調査を導入するにあたり、サーベイランス調査の実施頻度、QMS 適合性調査の対象等を含め、QMS 適合性調査制度の見直しを検討する必要がある。

② 無通告調査について

無通告調査については、MDSAP 調査を規制要求事項としているカナダ、ISO 13485 の認証取得が必須の欧州において実施している。

MDSAP 調査における無通告調査については、「IMDRF/MDSAP WG3/N3 FINAL: 2016 (Edition 2) Requirement for Medical Device Auditing Organizations for Regulatory Authority Recognition」に規定されている。不適合のグレードを決定する「GHTF/SG3/N19:2021, “Quality management system - Medical devices - Nonconformity Grading System for Regulatory Purposes and Information Exchange”」に基づき、直近の MDSAP 調査においてグレード 5 に分類される不適合が 1 件以上検出された場合、又は、グレード 4 に分類される不適合が 2 件以上検出された場合に、無通告調査が実施される。

なお、不適合のグレードに関する考え方については、本邦においても GHTF/SG3/N19:2021 と同等であり、令和 3 年 3 月 26 日付薬生監麻発 0326 第 12 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」別添 2「QMS 省令不備事項評価基準」に明確にされている。

欧州における無通告調査の条件は、法的製造業者 (Legal Manufacturer) に対して少なくとも 3 年に 1 回は実施され、法的製造業者の製品及び QMS の日常的な適合性を確実にするために実施されている。

本邦においても後発医薬品製造業者における製造管理及び品質管理に関する問題や承認事項からの逸脱等による行政処分問題が顕在化した背景から、医薬品製造業者に対する無通告立入検査が、令和 3 年 2 月 9 日付薬生監麻発 0209 第 1 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「医薬品の製造業者における GMP 省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について」により周知されており、無通告立入検査については平成 28 年より導入されている。

医療機器については、薬機法第 69 条に基づく立入検査により医療機器等製造販売業者等に対する無通告による調査制度がある。

医療機器等製造販売業者等において製造管理及び品質管理に関する問題が顕在化してから制度設計を検討することは、日本国民の健康と安全を守る観点からは許容しがたいものの、現行制度でも無通告調査が実施可能であること、サーベイランス調査を導入することにより QMS 適合性調査の間隔が短縮され、製造管理及び品質管理に関する問題の検出可能性が増大することが期待できることから、現時点で制度の導入の検討を行わなくても差障りないと考える。

③ フォローアップ調査について

フォローアップ調査については、米国、MDSAP 調査を規制要求事項としているカ

ナダにおいて実施している。

米国においては、コンプライアンスフォローアップ調査と呼ばれ、過去の調査において重大な観察事項又はワーニングレターを受領した製造業者が講じた措置について調査を実施する。コンプライアンスフォローアップ調査の目的は、以前の違反に対する適切な修正を検証するため、継続的な違反を文書化するため、又は将来の規制措置を支援するために実施される。

MDSAP 調査においては、Reassessment（再評価）又は Re-inspection（再調査）が実施される。これらの調査については、新規認証に係る調査若しくは定期調査中に逸脱、欠陥又は不良等が確認され、それらを是正することを条件に当該調査が終了した場合、調査後から認証機関が予め定めた期間以内に実施される。

本邦においても、重大な不適合等が検出された場合に、フォローアップ調査が必要となるケースが想定される。実際に、重大な不適合等に起因して自主回収等を行った場合、許可権者（都道府県）により不適合の発見から是正措置までのフォローアップが行われている。

したがって、重大な不適合及びそれに対する措置の検証の必要性はあるものの、許可権者によるフォローアップが実施されていること、及び先述したサーベイランス調査を導入することにより、不適合に対するフォローアップについても時宜を得たタイミングで実施することが可能になると考える。

3 その他

(1) 国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方 SWG 開催日

令和 4 年 3 月 1 日	令和 4 年度第 1 回	QMS 適合性調査制度の在り方 SWG
令和 4 年 5 月 24 日	令和 4 年度第 2 回	QMS 適合性調査制度の在り方 SWG
令和 4 年 7 月 11 日	令和 4 年度第 3 回	QMS 適合性調査制度の在り方 SWG
令和 4 年 9 月 26 日	令和 4 年度第 4 回	QMS 適合性調査制度の在り方 SWG
令和 4 年 11 月 8 日	令和 4 年度第 5 回	QMS 適合性調査制度の在り方 SWG

(2) 添付資料

添付資料 1 QMS 調査手法の検討

添付資料 2 QMS 調査制度の比較

ⁱ 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（昭和 35 年 8 月 10 日 法律第 145 号）

ⁱⁱ GHTF とは、Global Harmonization Task Force の略であり、医療機器規制国際統合化会議のことである。日本、米国、カナダ、欧州及びオーストラリアの政府（規制当局）と産業界代表者からなる、医療機器規制の国際統合化を進める会議として 1992 年に設立した。GHTF ガイダンス文書の開発、公表等の活動を行い、2011 年にその活動を終了した。現在は、GHTF の活動を基盤とし、医療機器の開発、製造、販売がグローバル化する中、医療機器規制の国際調和を促進するための枠組みとして IMDRF（International Medical Device Regulator Forum、国際医療機器規制当局フォーラム）へ発展している。

ⁱⁱⁱ MDSAP とは、Medical Devices Single Audit Program の略であり、医療機器単一調査プログラムのことである。日本、米国、カナダ、オーストラリア及びブラジルの規制当局が参加し、当該 5 か国全てが適当と認定した調査機関の実施した QMS 調査結果を各国で活用する取組みをいう。2022 年 9 月時点において、MDSAP 加盟国は日本、米国、カナダ、オーストラリア及びブラジルの 5 か国、公式オブザーバは WHO、欧州及び英国、アフィリエイト国として韓国、アルゼンチン、シンガポール及びイスラエルとなっている。

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

【目的】

本研究班では(1) ISO 13485:2016に対応した改正QMS省令の英訳版の作成、(2) QMS調査員の資格認定の平準化、(3) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの周知、(4) **国際統合を踏まえた本邦により適したQMS適合性調査制度の在り方**、以上四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、調査実施者が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

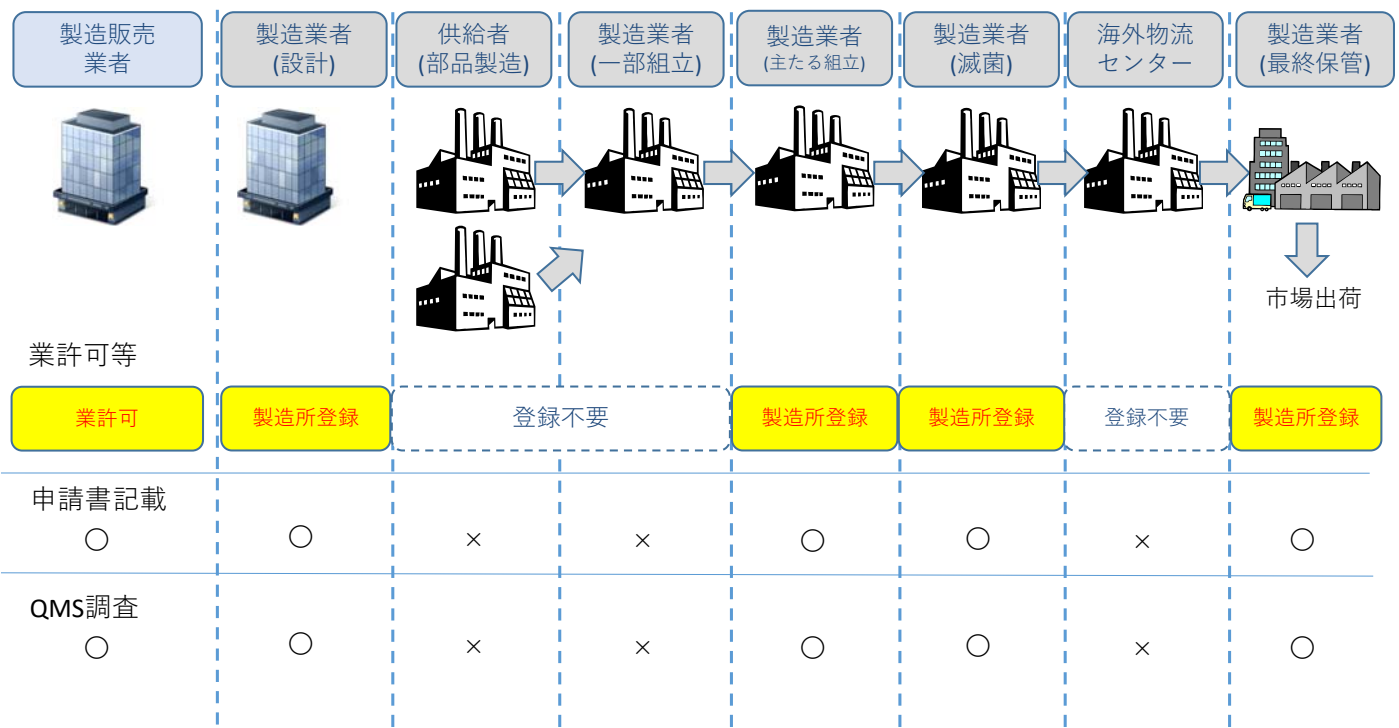
【検討方法】 国際統合を踏まえた本邦により適したQMS適合性調査制度の在り方

	調査手法	調査項目	終了予定
1.旧GHTF加盟国におけるQMS調査制度の現状調査	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 対象国の規制当局の公表情報よりデスクトップリサーチを行う ✓ 研究協力者の加盟団体又は企業から対象国の規制当局のQMS調査手法の聞き取り調査を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 旧GHTF加盟国：米国、カナダ、EU、オーストラリア ✓ 市販前、市販後のQMS調査制度 	2021年12月
2.他国と本邦のQMS調査制度の比較、分析、検討	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 研究班において、本邦と対象国のQMS調査制度の比較、検討を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 対象国の市販前、市販後のQMS調査制度と本邦のQMS調査制度の比較、分析、検討 ✓ 日本国民の健康福祉、医療に貢献するQMS調査制度の在り方の検討 	2022年6月
3.本邦により適したQMS調査制度の提言	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 研究班において、QMS調査制度の比較、分析、検討を行った結果より、提言をまとめる 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 国際統合を踏まえつつ、日本国民の健康福祉、医療に貢献するQMS調査制度の在り方について提言をまとめる 	2022年12月

1

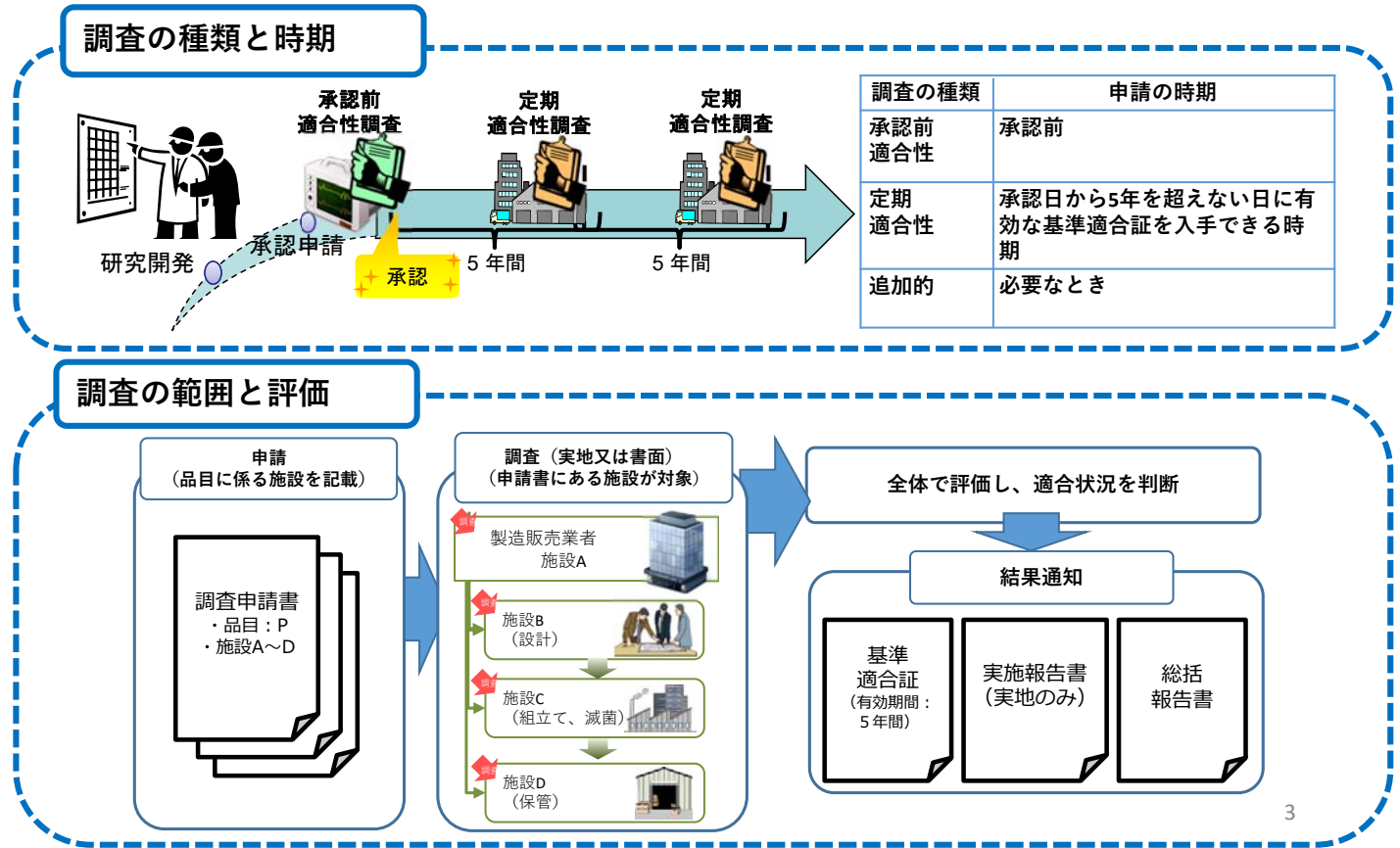
厚生労働行政推進調査事業費補助金
 医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス政策研究事業
 GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究

現行のQMS調査の対象



2

現行のQMS調査の枠組みの概要



3

現行のQMS調査の枠組みの概要

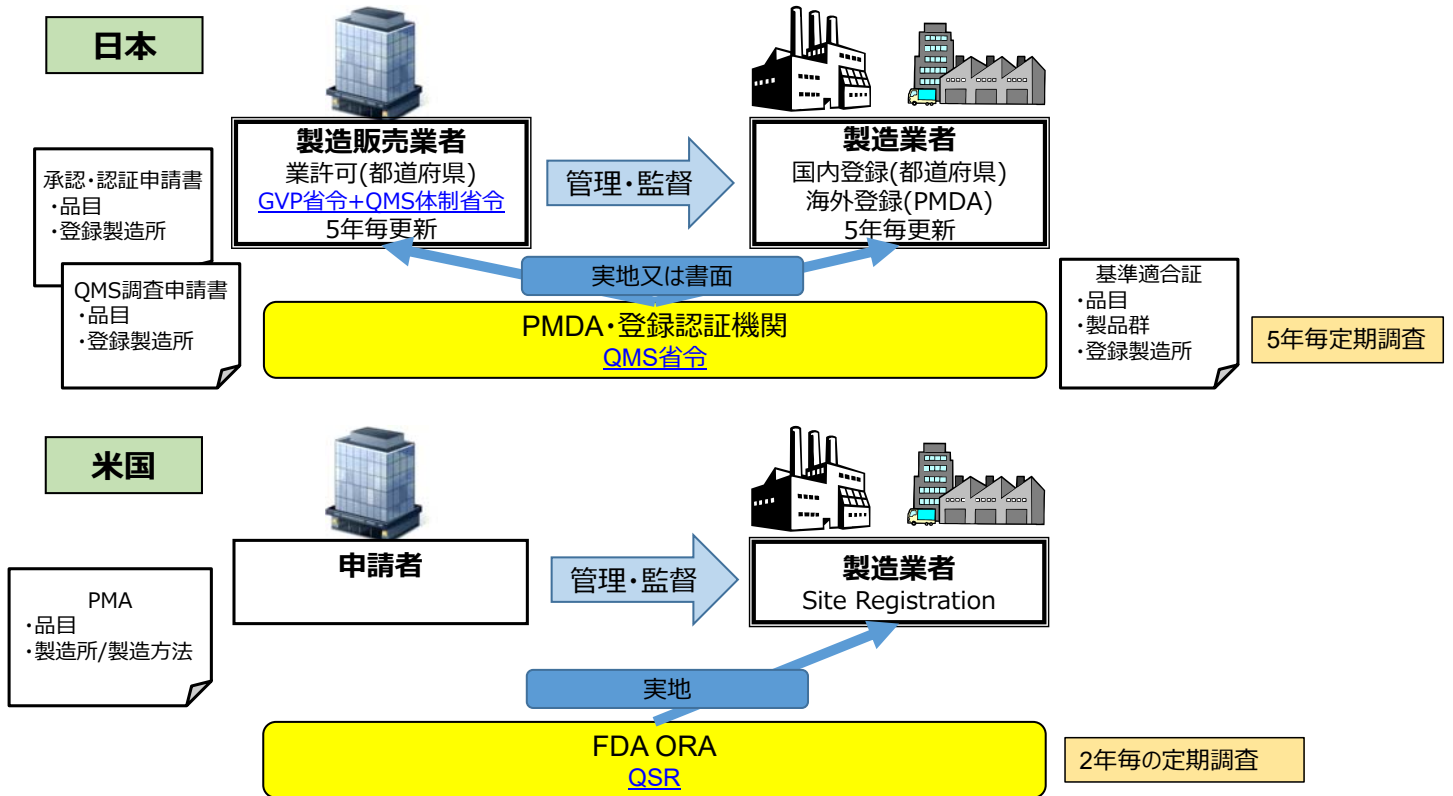
基準適合証
 (有効期間：5年間)

調査を行った品目
 製品群
 製造所

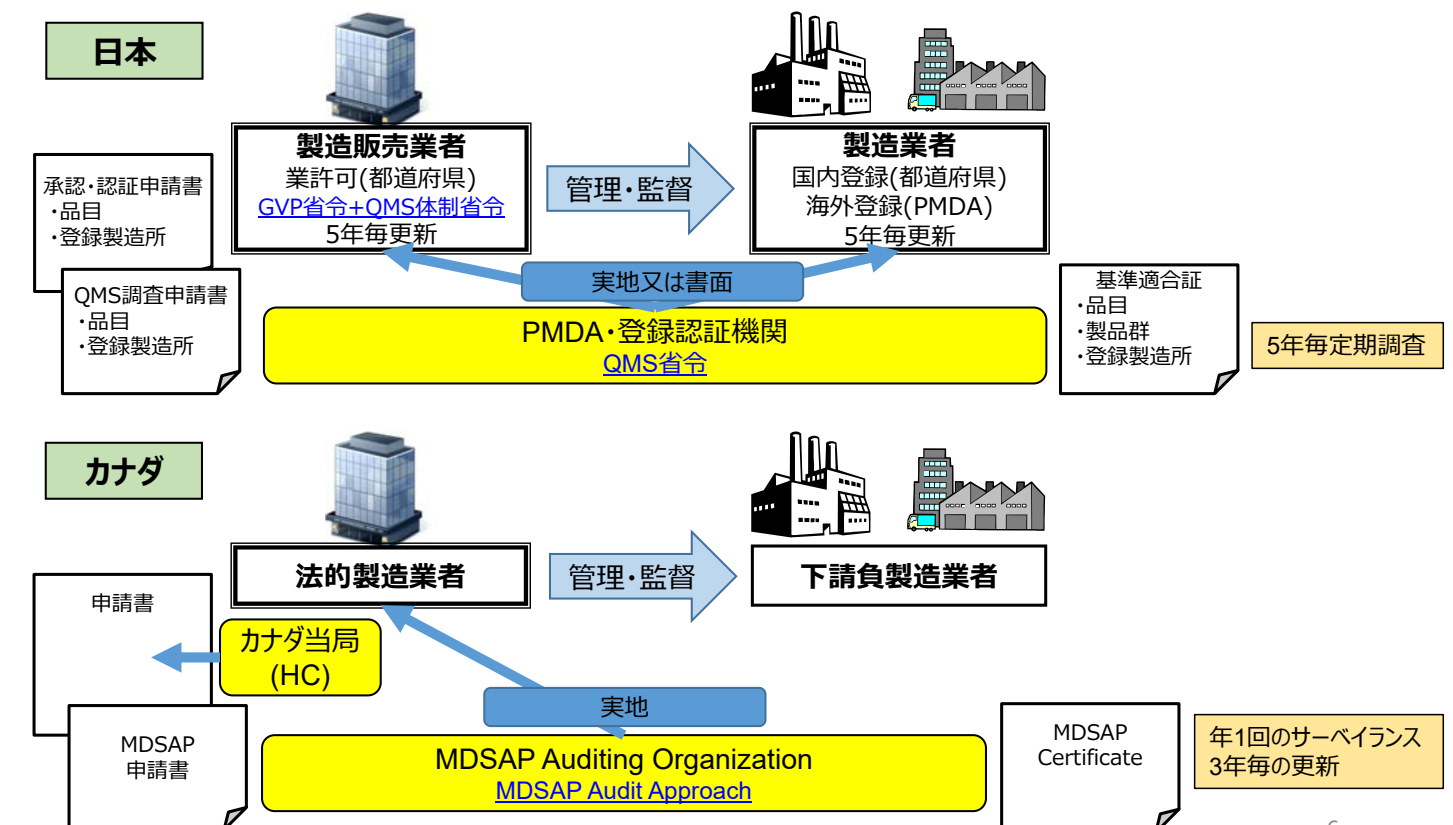
- 申請者、製品群、製造所（設計及び主たる組立）の組合せにより、基準適合証は発行される。
 - ✓ 令和2年8月31日付け薬生監麻発0831第1号・薬生機審発0831第16号「基準適合証及びQMS適合性調査申請等の取扱いについて」により、設計及び主たる組立の登録製造所に関し、同一工程である場合は、基準適合証に紐付く子品目として扱うことが可能となった（いわゆる大は小を兼ねる）。
- 定期QMS適合性調査の申請時期は、承認取得日から5年間ごとの範囲で、かつ、基準適合証の有効期間内であること。
 - ✓ 定期QMS適合性調査の申請時期を逸し、更新漏れとなる事例もある。

4

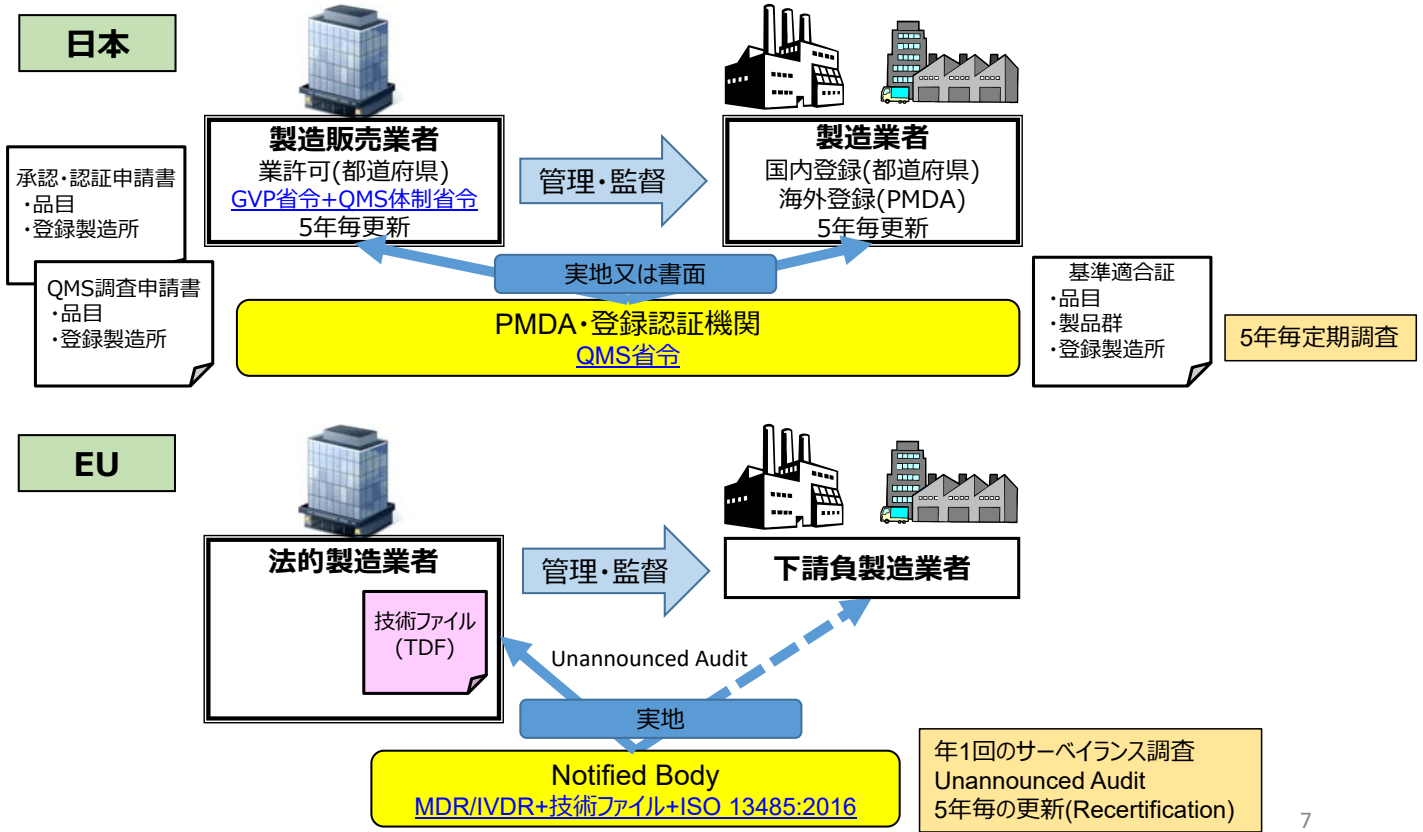
2.他国と本邦のQMS調査制度の比較、分析、検討



2.他国と本邦のQMS調査制度の比較、分析、検討



2.他国と本邦のQMS調査制度の比較、分析、検討



厚労科研QMS：国際整合を踏まえた本邦により適したQMS調査制度の在り方
別添資料2 QMS調査制度の比較検討

	日本	米国	カナダ	欧州	オーストラリア
承認前適合性調査	調査方法：実地又は書面 調査対象製品： クラスIV～II（基準なし）：PMDA クラスIII・II（基準あり）：登録認証機関 適合証の有効期間：5年	調査方法：実地 調査対象製品：クラスIII	調査方法：原則実地 調査対象製品：クラスII以上の医療機器/体外診断用医薬品について、MDSAP調査を要求している。	調査方法：原則実地（2段階調査） 調査対象製品：クラス I（滅菌なし、計測機能なし、単回使用）の医療機器及びクラスA（滅菌なし）を除く、医療機器/体外診断用医薬品	調査方法： 調査対象製品：
追加的調査	調査方法：実地又は書面 調査対象製品： クラスIV～II（基準なし）：PMDA クラスIII・II（基準あり）：登録認証機関				
Special Audit (特別監査)				初回認証後の変更や製品追加に際し、クラス分類やカテゴリの拡大、Supplierの追加等に該当する場合に適時のQMS監査が行われる。既存のクラス分類やカテゴリの範囲内であれば、前述するSurveillance auditにおいて適合性が確認される。	
サーベイランス調査			年に一度行われるQMSの監査で、3年間で全てのプロセスを確認する（重要なプロセスは、毎年監査される）。	年に一度行われるQMSの監査で、5年間で全てのプロセスを確認する（重要なプロセスは、毎年監査される）。技術文書審査も併せて実施される。	Surveillance audit: QMS調査の証明書の有効期間は5年であり、有効期間の期間内は16-20ヶ月間隔でサーベイランス監査を受ける。
定期適合性調査	調査方法：実地又は書面 調査対象製品： クラスIV～II（基準なし）：PMDA クラスIII・II（基準あり）：登録認証機関 適合証の有効期間：5年	調査方法：実地 調査対象製品：クラスIII 頻度：2年ごと（MDSAP調査報告書を代用して使用する場合がある。）	Regular inspections (定期調査) カナダ国内製造業者は3年ごと、輸入業者は4年ごと、カナダ国内販売代理店は5年ごとに、ライセンスを受けた製造業者等の調査を実施する。	Recertification Audit (更新監査) CE認証書の有効期限（5年間）の前に実施される監査で、技術文書審査とQMSの監査の両方が実施される。	Re-certification audit: QMS調査の証明書の有効期間は5年であり、有効期間の期末にフル監査を受ける。
(Critical) Supplier Audit (重要)供給者監査)				Critical Supplierに位置付けられる製造業者又は供給業者に対して、認証機関が監査を実施する。 Audit Findingsのうち、Manufacturerの委託する物品・サービスに関係するものは、「Manufacturerとしてoutsources/購買管理が不十分である」としてManufacturerにも是正が要求される。	
Unannounced Audit (非通知監査)			MDSAP調査において、グレード5の不適合が1件以上、または、グレード4の不適合が2件以上発見された調査対象施設に対して無通告調査を実施する。	EUにおける無通告調査の条件は、法的製造業者（Legal Manufacturer）に対して少なくとも3年に1回は実施され、法的製造業者の製品及びQMSの日常的な適合性を確実にするために実施されている。	

QMSの適合/維持

厚労科研QMS：国際整合を踏まえた本邦により適したQMS調査制度の在り方
別添資料2 QMS調査制度の比較検討

		日本	米国	カナダ	欧州	オーストラリア
不遵守/不適合の捜査	法第69条調査	調査方法：実地	<p>“For cause” Inspection (原因調査) 原因調査は、FDAへ報告された特定の問題を調査する。報告源は、リコール、MDRの結果を含む製造業者、苦情、又は従業員の可能性がある。原因調査は、特定の問題に対する調査であるが、製造業者の業務の無関係な要素も含めて調査することがある。この調査は、通常、CDRH、ORA又は地域司令の要請に応じて行われる。この調査は、通常の調査よりも詳細であり、QSITアプローチに従わない場合がある。</p>	<p>Targeted inspections 法令又は規制要求事項の特定の部分について不適合の可能性が示唆された場合に実施する調査。この調査は、‘for cause’原因調査とも呼ばれる調査であり、定期調査で使用されるものとは異なる基準を用いられる。</p>		
	フォローアップ調査		<p>Compliance Follow-up Inspection (コンプライアンスフォローアップ調査) コンプライアンスフォローアップ調査は、過去の調査において重大な483観察事項又はワーニングレターを受領した製造業者が講じた措置について照査する。コンプライアンスフォローアップ調査は、以前の違反に対する適切な修正を検証するため、継続的な違反を文書化するため、又は将来の規制措置を支援するために実施する。</p>	<p>MDSAP調査においては、Reassessment (再評価) 又はRe-inspection (再調査) という調査の種類がある。これらの調査については、新規認証にかかる調査若しくは定期調査中に逸脱、欠陥又は不良等が確認され、それらを是正することを条件に当該調査が終了した場合、調査後から認証機関が予め定めた期間以内に実施される。</p>		