

平成21年度 第2回 京都府薬事講習会

医療機器製造販売業者が実施する 海外製造業者に対する 査察の現状と問題点

(株)島津製作所
医用機器事業部 品質保証部
諸岡 直樹



本日の説明内容

- (1) はじめに
- (2) 医療機器のQMS要求事項
- (3) 適合性調査までの準備
- (4) 適合性調査権者による調査
- (5) 準備、調査等での問題点
- (6) 今後の課題

(1) はじめに

島津製作所の取り扱い製品

診断用X線システム

X線CTスキャナシステム

近赤外光イメージング装置

超音波診断システム

医療情報システム



クラス、が主体



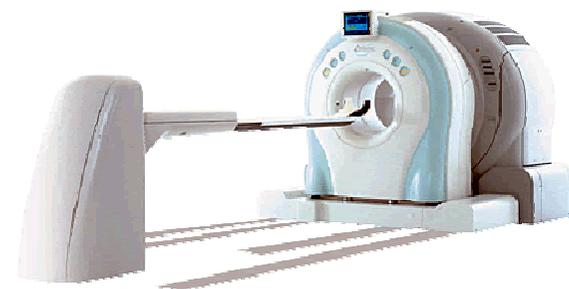
X線テレビシステム



X線撮影システム



血管撮影システム



PET/CTシステム

弊社における海外製造委託の状況



海外製造所 (海外子会社- 1、製造委託- 2、輸入販売- 4 含む)

- 欧州 3社、クラス 、クラス
- 米国 1社、クラス
- 中国 2社、クラス 、クラス
- 韓国 1社、クラス

この解説では

・製造委託

弊社の図面、手順で製造を委託している場合。

・輸入販売

輸入先製造業者にオリジナルモデルがあり、
弊社向け、日本向けにカスタマイズした仕様のもの。

注) 免責

本日は、この経験を元に解説を行います。
法的解釈は、各社にてご確認ください。

(2) 医療機器のQMS要求事項

省令169号(QMS省令の要求事項)

医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準
国際統合化の観点から改正。ISO13485:2003をベース
構成

第1章(1~3条)

総則(定義等)

第2章(4~64条)

すべての医療機器のQMS

第3章(65~72条)

医療機器(生物由来医療機器除く)及び体外診断用医薬品の
包装・表示・保管のみのQMS

第4章(73~79条)

生物由来医療機器への上乗せQMS

包装・表示・保管のみの場合は78、79条のみ

第5章(80条)

体外診断用医薬品QMS(2章、3章を準用する内容)

ISO 13485:2003の概要

規制目的のための品質マネジメントシステム規格

2003年7月15日IS(国際規格)として発行

名称変更 「医療機器-品質マネジメントシステム
-規制目的のための要求事項」

各国の品質システム規制への予定

- ・日本: 製造業のQMSとして導入('05/04施行)
- ・カナダ: ISO13485:2003導入済み。
- ・EU: ISO13485:2003導入済み。
- ・米国: QSRとして、ISO13485:2003と同等との立場

ISO 13485:2003とは

ISO 9001:2000 + 医療機器特別要求事項 - 「顧客満足度・継続的改善」

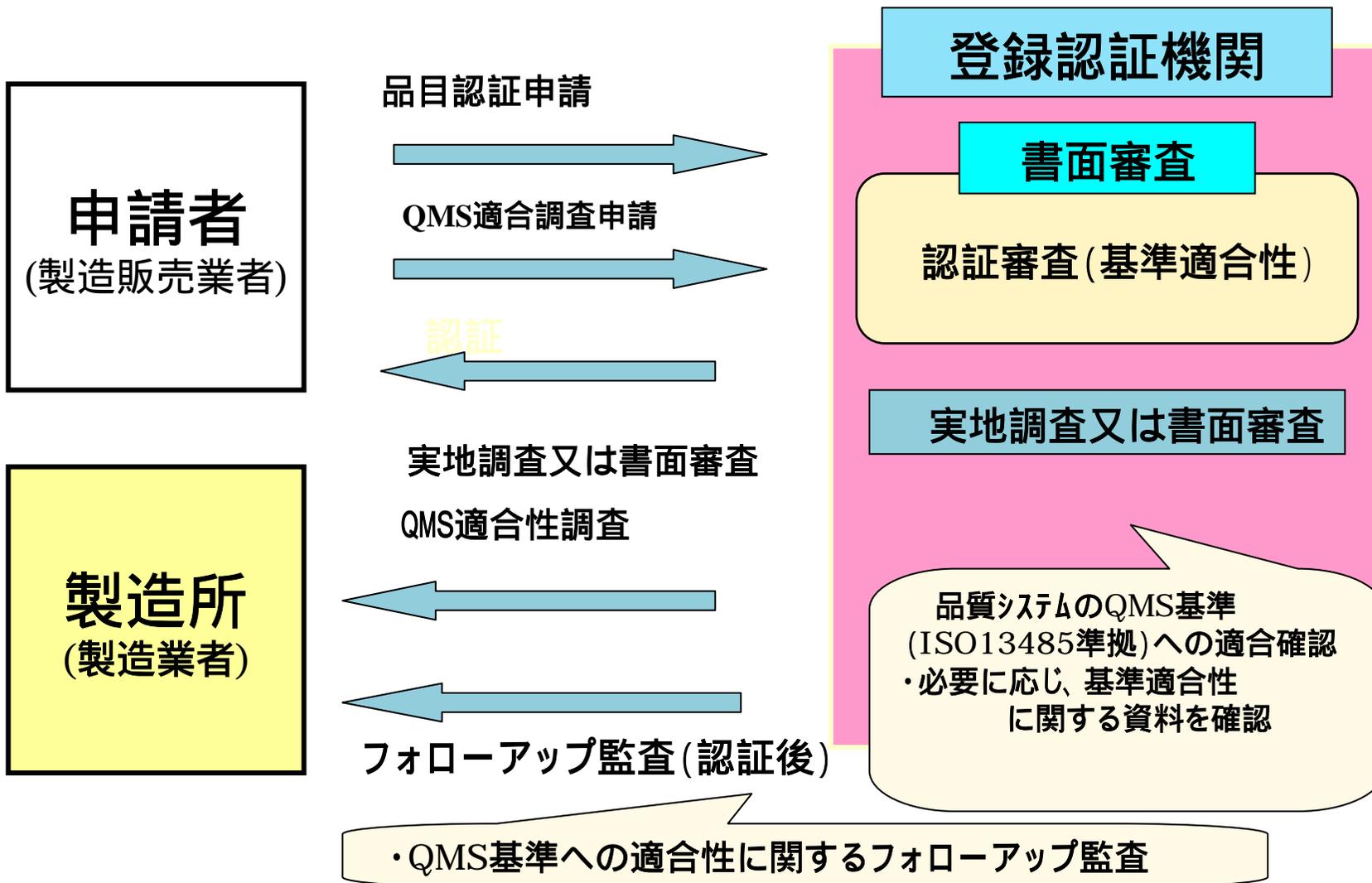
ISO 9001:2000、2008との整合

構成、章番号の共通化(約8割は同じ)

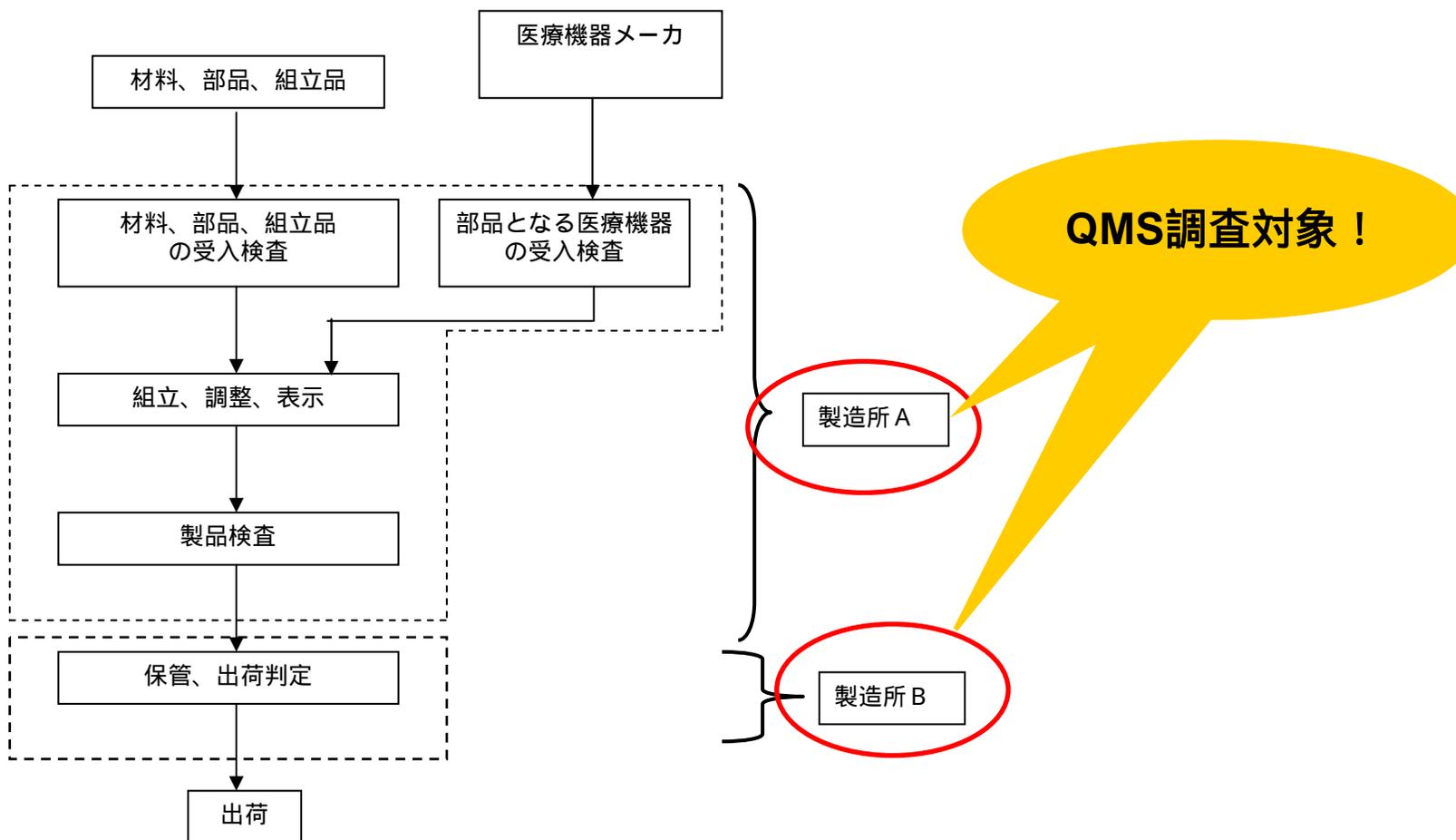
リスクに応じたクラス分類による規制制度

リスクによる医療機器の分類		旧薬事法	改正薬事法
クラス	不具合が生じた場合でも、人体への影響が軽微であるもの。 (例) 体外診断用機器、鋼製小物、歯科技工用用品、X線フィルム	販売規制なし 製造承認不要	一般医療機器 販売規制なし 製造販売届出
クラス	生命の危険又は重大な機能障害に直結する可能性は低いもの。 (例) 画像診断機器、電子血圧計、電子内視鏡、歯科用合金	販売業の届出	管理医療機器 販売届出 指定管理：認証 それ以外：承認
クラス	不具合が生じた場合、人体への影響が大きいもの。 (例) 透析器、人工骨、放射線治療器、血糖測定器、尿糖計尿化学分析器、	製造承認必要	高度管理医療機器 販売許可
クラス	患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの。 (例) ペースメーカー、心臓弁、ステント		特定保守管理医療機器 販売許可

承認・認証の審査のあり方(例: 認証の場合)

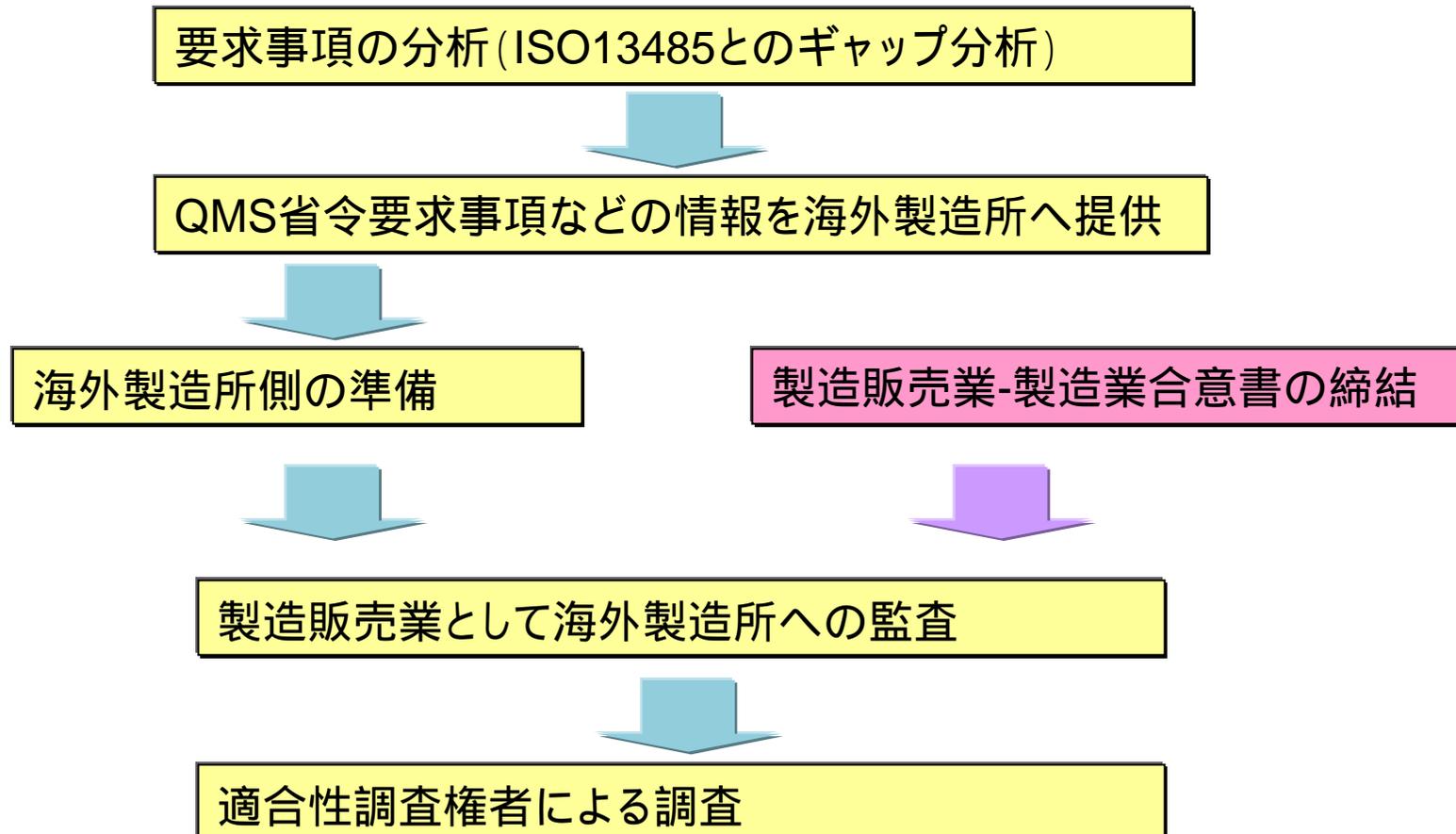


- 承認・認証申請書、製造販売届で製造方法欄へ記載した製造所が、調査対象となる。



(3) 適合性調査までの準備

- 適合性調査権者による確認までの流れ



QMS省令要求事項のギャップ分析(1)

ISO 13485と章番号は異なる。構成は同じ。

法的事項(責任技術者、構造設備関連など)などを除いて内容はほぼ同じ。

ISO 13485:2003との主な相違点

	製造管理及び品質管理規則		ISO 13485:2003 との相違
4 条	通則		設計及び開発の管理が必要なものとして厚生労働大臣が定める医療機器以外の医療機器に係る製品については、第三十条から第三十六条までの規定を適用しない。
6 条	品質管理監督システム	品質管理監督システムの文書化	製品ごとに、その仕様及び品質管理監督システムに係る要求事項を規定した「製品標準書」又は製品標準書の内容を明らかにする文書を作成し、これを保管しなければならない。
8 条 9 条	文書化に関する要求事項	文書管理 / 記録	特定保守又は設置管理は 15 年、それ以外は 5 年

QMS省令要求事項のギャップ分析(2)

製造管理及び品質管理規則		ISO 13485:2003 との相違	
18 条	管理監督者の責任	責任技術者	「管理責任者」 「責任技術者」
23 条	資源の管理監督	教育訓練等	教育訓練の必要性を明確にした文書化された手順を確立すること。
24 条	資源の管理監督	業務運営基盤	防じん、防湿、防虫及び防そ、当該有毒ガスの処理に要する設備、液体状、ゾル状、ゲル状又は粉末状の製品に適合する作業室に係る業務運営基盤を保有し、維持する。
42 条	製品実現	設置業務	設置管理医療機器の設置及び当該設置の検証に係る可否の決定基準を含む要求事項書を作成。

QMS省令要求事項のギャップ分析(3)

	製造管理及び品質管理規則		ISO 13485:2003 との相違
44 条	製品実現	滅菌製品の製造管理	滅菌製品に対しての業務運営基盤整備の要求事項。
49 条	製品実現	特定医療機器に係る製品の追跡可能性の確保	「能動植込み医療機器及び植込み医療機器」 「特定医療機器」に限定。
62 条	測定、分析及び改善	改善	通知書の手順書化について、製品受領者が主体的に通知書を発行し実施する場合、通知書の発行に必要な情報を製品受領者に提供するときは、不要。

品質標準書(省令GQP 第五条)

製造販売業者は、品目ごとに、製造販売承認事項その他品質に係る必要な事項を記載した「品質標準書」を作成しなければならない。

「製造販売承認事項その他品質に係る必要な事項」

製造業者との取決め事項

QMS省令で求める製品標準書の内容に例えば**技術的条件など製造業者等との取決め内容**を反映させる。

(これら二つの「製品」及び「品質」標準書については共通的な部分も多くあり、例えば製品標準書側で品質標準書の該当する部分を引用する等の方法をとることも可能である。また、「取決め」書の写しを添付する方法や「取決め」書は添付せずに、品質標準書では文書番号等で記載し参照する方法も考えられる。)

市場への出荷の可否決定

市場への出荷の可否決定を製造業者のあらかじめ指定した者に行わせる場合には、当該製品の**製造業者のうち、どの製造業者の誰**に行わせるのかを明確にしておく

製造販売業者と製造業者の取り決め(GQP省令第七条)

製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品質管理業務手順書等に記載しなければならない。

- 一 製造の範囲並びに製造管理及び品質管理並びに出荷に関する手順
- 二 製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件
- 三 製造販売業者による定期的な確認
- 四 製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法
- 五 品質に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対しての事前連絡の方法及び責任者
- 六 製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者
- 七 その他必要な事項

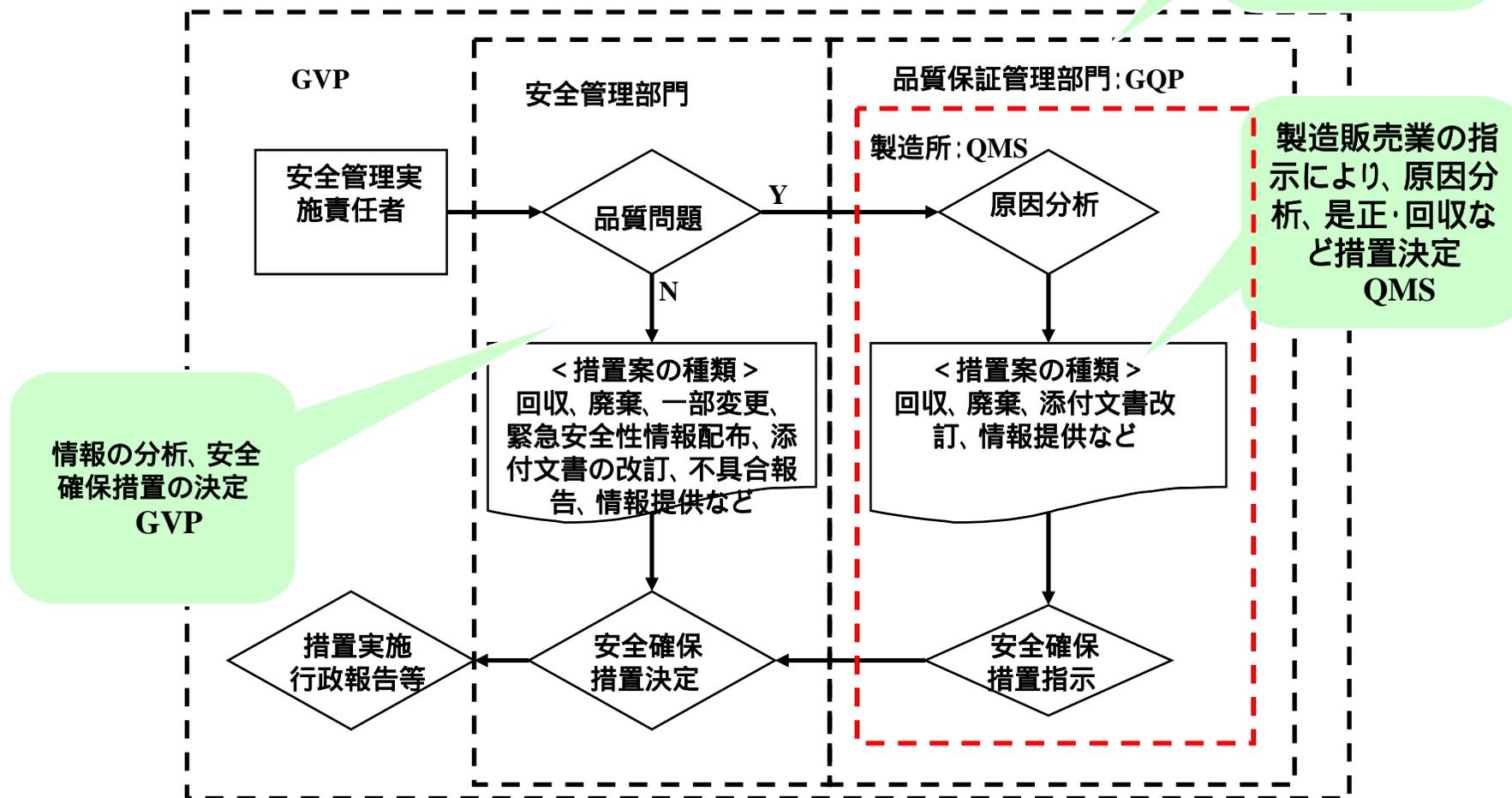
市場への出荷の可否決定を行う製造業者に係る事項

市場への出荷の可否決定を製造業者のあらかじめ指定した者に行わせる場合には、当該製品の製造業者のうち、どの製造業者の誰に行わせるのか規定。

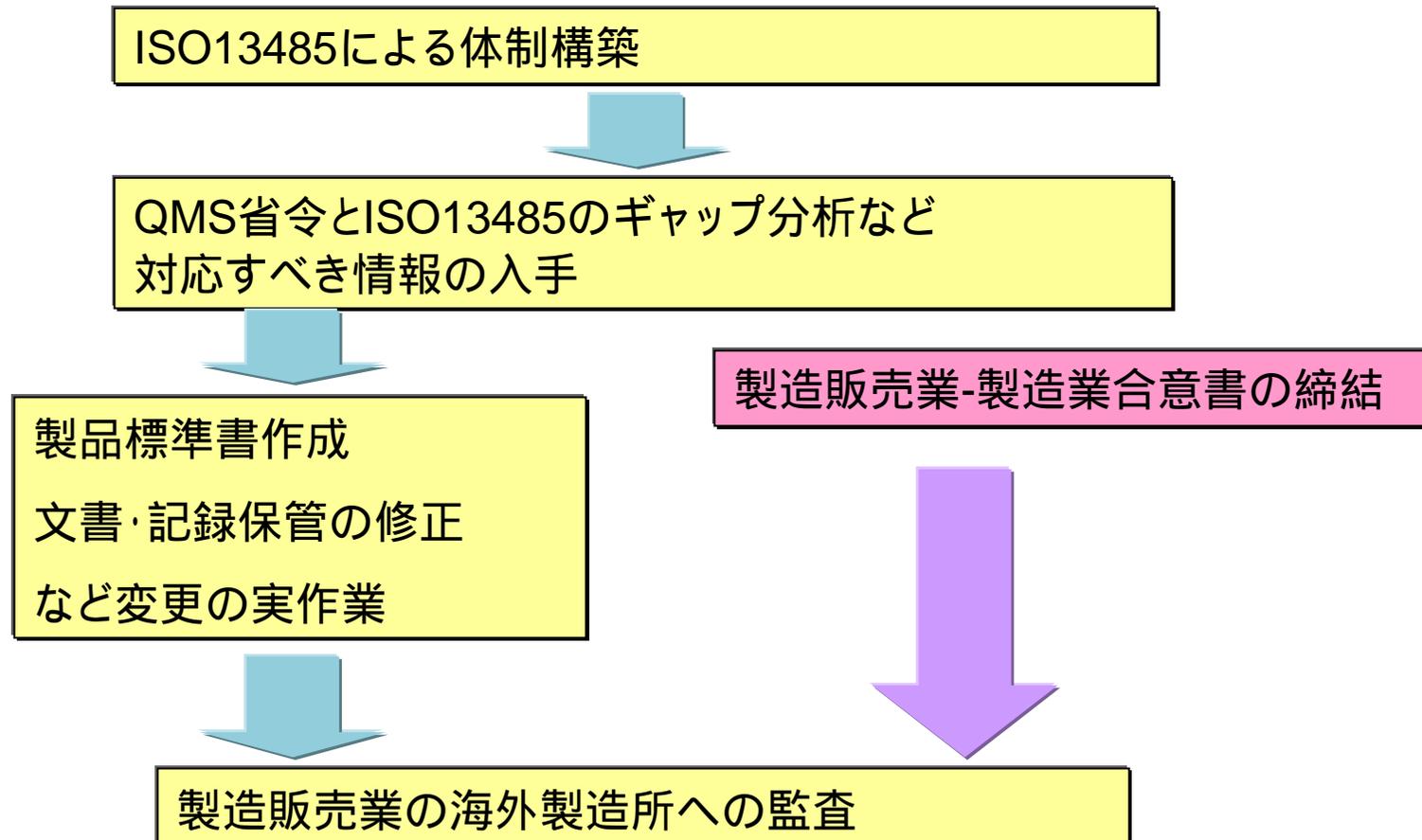
市場への出荷の管理(GQP省令第九条)

- ・製造販売業者は、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者又は当該製品の製造業者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、市場への出荷の可否の決定をロットごとに行うこと。
- ・市場への出荷の可否の結果及び出荷先等市場への出荷に関する記録を作成すること。
- ・前項に定める市場への出荷の可否の決定等の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する者であること。
- ・品質保証責任者以外の者が市場への出荷の可否の決定を行う場合、市場への出荷の可否の決定の結果等を品質保証責任者に対して文書で報告すること。

品質情報によるGVP、GQP、QMSにおける 回収、行政報告等の安全確保措置のフロー



- 製造販売業者による確認までの流れ



- 適合性調査申請に先立ち、製造販売業として、QMS省令への遵守状況を確認。
(弊社の例—初回の場合)
 - 実地で監査が基本。
 - 書面で認める場合は、
 - 対象製品と同じ一般的名称区分で、日本の調査権者から1年以内に調査実施の報告書で確認できる場合
 - ISO13485の認証を取得している場合(場合による)
 - 過去から取引があり、品質上問題ない場合、
- 定期的な調査
 - 書面、実地

(4) 適合性調査権者による調査

調査の分類	調査のタイミング	調査の内容	対象製品区分	国内/海外	調査権者
承認前適合性調査	承認申請時 (1件目)	承認申請に係る品目(製品) 製造所全体のQMS省令への適合性	管理 (指定管理以外) 高度管理	国内	都道府県
				海外	PMDA
			特定高度管理 細胞由来医療機器	国内・海外	PMDA
	承認申請時 (2件目)	承認又は承認事項一部変更承認申請に係る品目(製品)	管理 (指定管理以外) 高度管理	国内	都道府県
				海外	PMDA
			特定高度管理 細胞由来医療機器	国内・海外	PMDA
認証前適合性調査	認証申請時 (1件目)	認証申請に係る品目(製品) 製造所全体のQMS省令への適合性	指定管理	国内・海外	登録認証機関
	認証申請時 (2件目)	認証又は認証事項一部変更承認申請に係る品目(製品)	指定管理	国内・海外	登録認証機関

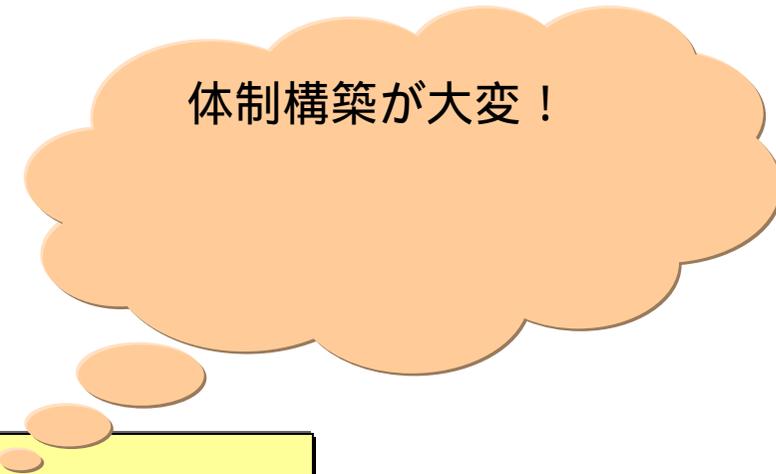
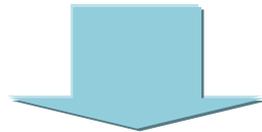
- PMDAによる調査
 - 特定高度管理、細胞由来医療機器は実地監査
 - 他は、ISO13485認証や行政監査の報告があれば、書面審査としている場合が多い。
- 登録認証機関による調査
 - ISO13485認証を持っている場合
 - 監査報告書を受入可能な場合は、書面も可能。
 - 監査報告書を受入不可(監査項目及び監査実施機関の信頼性による)な場合は、差分監査を実施。
 - ISO13485認証も持っていない場合
 - 実地監査を実施。

(5) 準備、調査等での問題点 製造販売業の調査準備段階での問題



- 必要事項の英語での海外製造所への情報伝達
 - － QMS省令の英訳
事務連絡の仮訳を利用。
平成17年09月09日 事務連絡「GQP省令、医薬品・医薬部外品GMP省令、機器・体外診QMS省令及び構造設備規則の仮英訳について」
 - － 日本の承認、認証制度及びQMS調査制度の説明
PMDAのWeb上の資料を利用。
<http://www.pmda.go.jp/english/service/qms.html>
 - － ギャップ分析
QMS省令とISO13485の差分を分析し、GQPなどからの追加要求事項を加え、海外製造所での準備事項を説明するための資料。
自社で用意。
- 製造販売業者と製造業者の取り決め
 - － GQP省令要件を締結に至るまでの合意形成が困難。
日本との取引経験が少ないほど、ややこしくなる。

- ISO13485対応していない企業の場合
 - 体制構築、教育訓練
 - 認証取得



業者選定時点で、
ISO13485認証取得済みが望ましい。

- ISO13485対応している企業の場合であっても、
 - **Technical Documentation/File**
製品標準書とは項目が異なる。
追加が必要。
 - **文書・記録の保管期限**
日本は、特定保守又は設置管理は15年、
それ以外は5年。ISOは、製品寿命。
年数を確認、修正
 - **構造設備**
ISOは資源の管理。必要事項が包含されているか確認。
 - **リスクマネジメント**
輸入販売の場合、設計・購買、製造のすべての製品実現の段階。
製造の委託の場合、購買、製造などの製品実現の段階。
 - **改修等に至る不具合情報のルート体制構築**
GQP省令に基づく要件により、
製造販売業-製造業のインターフェイスを構築

- 品質上の問題

- ISO13485の実質的な国際標準化、GHTF・AHWPの取り組みによる新興国での医療機器規制の法制化 海外製造所のレベル向上

- 国民性の問題

- 手順、責任の明確化

- 教育

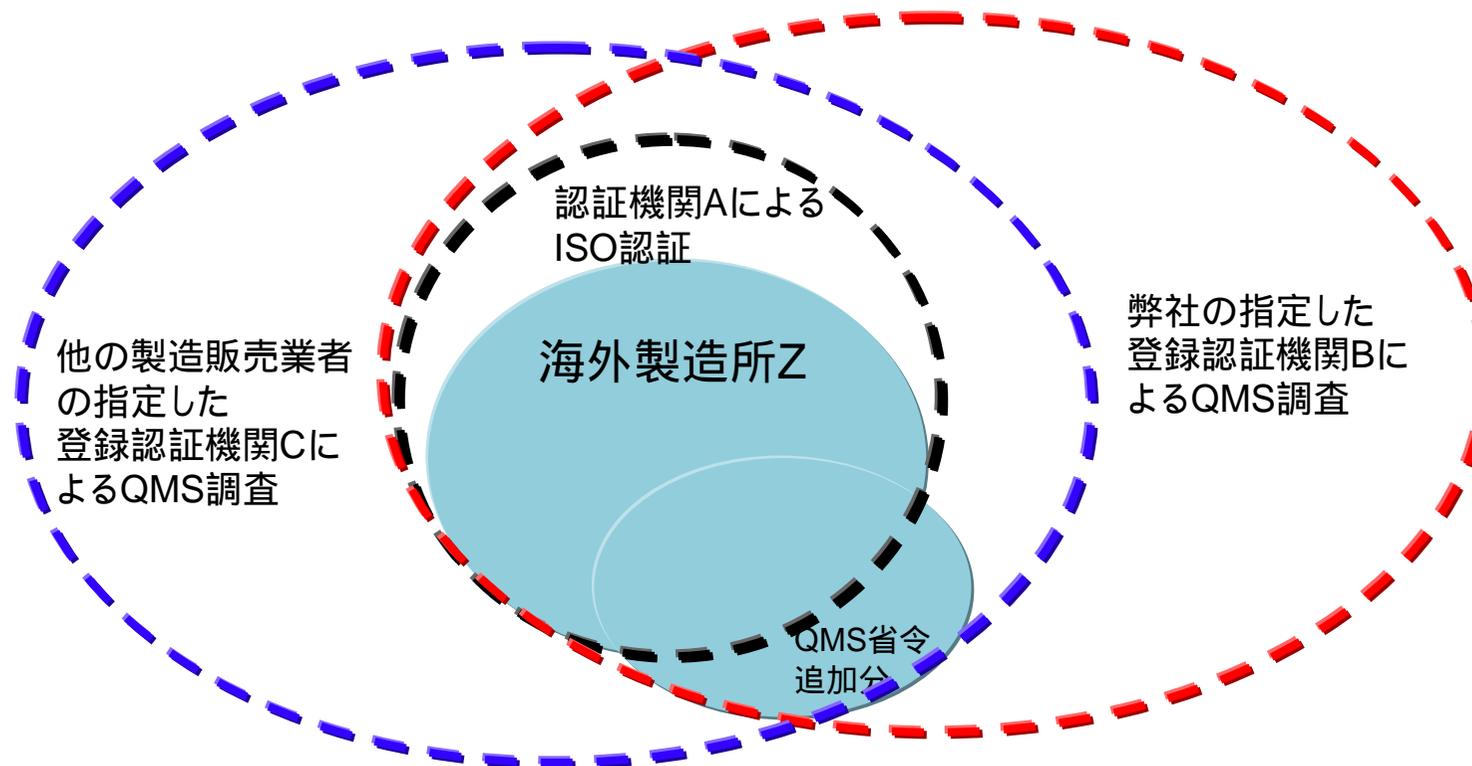
- 品質上の意識の差……。

- **輸入販売の場合。**
 - － どちらかという、お願いベース。
 - － 情報入手が難しい。情報入手に時間がかかる！
- **製造委託、海外子会社の場合。**
 - － どちらかという、指示でよい。
 - － 情報開示要求が容易。
- **監査員の力量**
 - － 通常の監査員認定
 - － 英語力
 - － 輸入先国の国民性の理解
- **監査コスト**
 - － 監査ツアー形式での実施。(欧州などは一連で監査など)
 - － 書面監査の容認(基準を決めて、受入)

海外製造所の調査権者の調査の問題

- 複数の登録認証機関による調査

(国内でも同じ問題ですが…………。)



- 登録認証機関による調査

- 海外製造所のQMS実地調査は、品目の認証機関が、対象製造所の所在国に、事務所があるかないかで状況が異なる。
- 費用は、調査料に加えて、審査員や同行者の旅費、必要に応じて、通訳費や移動時待機費を考慮する。

(6) 今後の課題

- 製造販売業者による準備、監査
 - QMS省令とISO13485の差分情報の英文標準化
 - 海外製造所の品質保証体制構築、維持
- 適合性調査権者による適合性調査
 - PMDAと登録認証機関の書類、実地調査の整合
 - 調査報告書の相互受入の明確化
 - 報告書書式
 - 監査員の認定要件、力量
 - 定期的な確認・・・2年に1度 制度の整理
 - 定期調査・・・5年毎

ごあいさつ



ご静聴ありがとうございました。