

第6回薬事規制に関する定期意見交換会の議題案等について

<第6回定期意見交換会の議題(項目)>

- I. 国立感染症研究所による承認前検査の廃止
- II. 体外診断用医薬品の承認(認証)基準等審査要求事項の見直しについて
 - 1) 体外診断用医薬品の承認基準・認証基準について
 - 2) 品目仕様欄について
 - 3) 安定性試験方法について
 - 4) 有効期間設定方法について
- III. 品質マネジメントシステム・承認審査関係
 - 1) 品質マネジメントシステムのあり方
 - (1) 外国製造所業者認定のあり方について
 - (2) 製造所の QMS 監査のあり方について
 - (3) 品目ごとの QMS 適合性調査制度について
 - 2) 後発医療機器承認審査に係る事項(経過措置期間終了後)
 - 3) 承認申請費用と手数料令
 - 4) 認証品の審査のあり方等第三者認証制度に係る課題
 - 5) JIS の取扱い
- IV. 回収関連
国内外同様、リスクに応じた対応が必要
- V. 安全関連事項
 - 1) 添付文書の電子化に伴う添付文書のあり方
- VI. 業態関連事項
 - 1) 総括製造販売責任者の資格の見直し
 - 2) 電子申請に関する件
- VII. その他
継続して検討を依頼している案件として
 - 1) 輸入に関わる事項
 - 2) DB の構築の件
 - 3) 工学系の審査員や安全対策関連の人員強化
 - 4) 定期報告(厚生労働大臣指定)対象品目

今回、他の提案については、意見交換会の場には提案せず業界内で検討したのち別途提案する。

I. 国立感染症研究所による承認前検査の廃止

国立感染症研究所による承認前検査は、日本にのみある制度であり、以下の点から海外メーカーにとっては貿易障壁のひとつとなっている。

1. この承認前試験は申請後に行われ、試験が終了するまでは専門協議が開始されないことから審査期間が延長して、ドラッグラグの一因となっている。
また、試験には一度に3ロット提出することになっているが、申請後に一度に3ロットをそろえることは非常に困難なことが多い。
2. 通常試験はセロコンバージョンパネルなどを用いて行われるが、このパネル検体量が限られていることから、なくなり次第別のパネル検体を用いることとなる。従って、試験時期により用いられるパネル検体が異なることとなり、統一した試験内容とならない。これは不統一の判断を生じる原因となり、公平性を欠くことになる。

以上のことから、こういった公平性を欠く形の試験は廃止すべきであると考えます。もし同様の試験を行うのであれば、既に販売されている品目について一斉に同じ試験内容で、同じ判断基準で行うべきである。以前にHBV抗原について一斉試験を行っているが、同じパネル検体を用いていることから公平であり、同じ判断ができ、臨床現場においても非常に貴重な情報とされている。

[国立感染症研究所による承認前検査に係る要望・提案]

体外診断用医薬品の一部の感染症項目に求められている国立感染症研究所による承認前検査を廃止し、より有用な制度の導入をお願いしたい。

II. 体外診断用医薬品の承認(認証)基準等審査要求事項の見直しについて

1) 体外診断用医薬品の承認基準・認証基準について

体外診断用医薬品の承認基準・認証基準は、既存製品2品目との相関性をもって評価されるが、以下のことから1品目で十分と考える。

- ① 比較対象とする既存体外診断用医薬品は、新規項目を除きすべて相関性評価により審査の過程で同等性が確認されている。つまり、相関性試験として1品目を対象としても2品目を対象としても同じ同等性を示すことになる。よって比較対象品目は1品目で十分と考える
- ② 米国FDAの510(k)申請においては、既存品目との同等性の評価は1品目に対して行われており、他の試験の評価結果、試験全体を含めて既存品目と実質的に同等である旨を総合的に説明することになっている。また、EU においても既存製品1品目との評価で、テクニカルドキュメントを整備している。

2) 品目仕様欄について

体外診断用医薬品の製造販売承認(認証)申請及び製造販売届の品目仕様欄には、最終製品の品質管理の方法を記載することになっている。品目仕様欄には、品質管理の方法を記載するのではなく、製品の仕様を記載する変更していただきたい。

3) 安定性試験方法について

体外診断用医薬品の安定性試験は、最終製品の品質管理の試験を各ポイントで2回以上行うよう通知で規定されている。海外では安定性試験は試験開始時の結果からどれだけ結果が劣化しているかを評価することが多く、最終製品の品質管理の試験を各ポイントで2回行いことは少ない。よって、安定性試験の方法をひとつに限定することなく柔軟性を持たせていただきたい。

4) 有効期間設定方法について

体外診断用医薬品の有効期間の設定方法は、通知から最終試験時マイナス α とされている。海外では通常最終試験確認時を有効期間としている。このためが海外製品を入れる場合、製品の有効期間が異なり、日本では短い有効期間となる。

以上のことから、有効期間設定方法を変更し、最終試験時を有効期間とすることを認めていただきたい。

[体外診断用医薬品の審査要求事項に係る要望・提案]

体外診断用医薬品の承認基準・認証基準における比較対象製品を改正薬事法以前の要求事項と同じである「1品目」としていただきたい。

また、品目仕様の考え方、安定性試験方法、有効期間設定方法について、体外診断用医薬品特有な問題として、今後検討をしていただきたい。

Ⅲ. 品質マネジメントシステム・承認審査関係

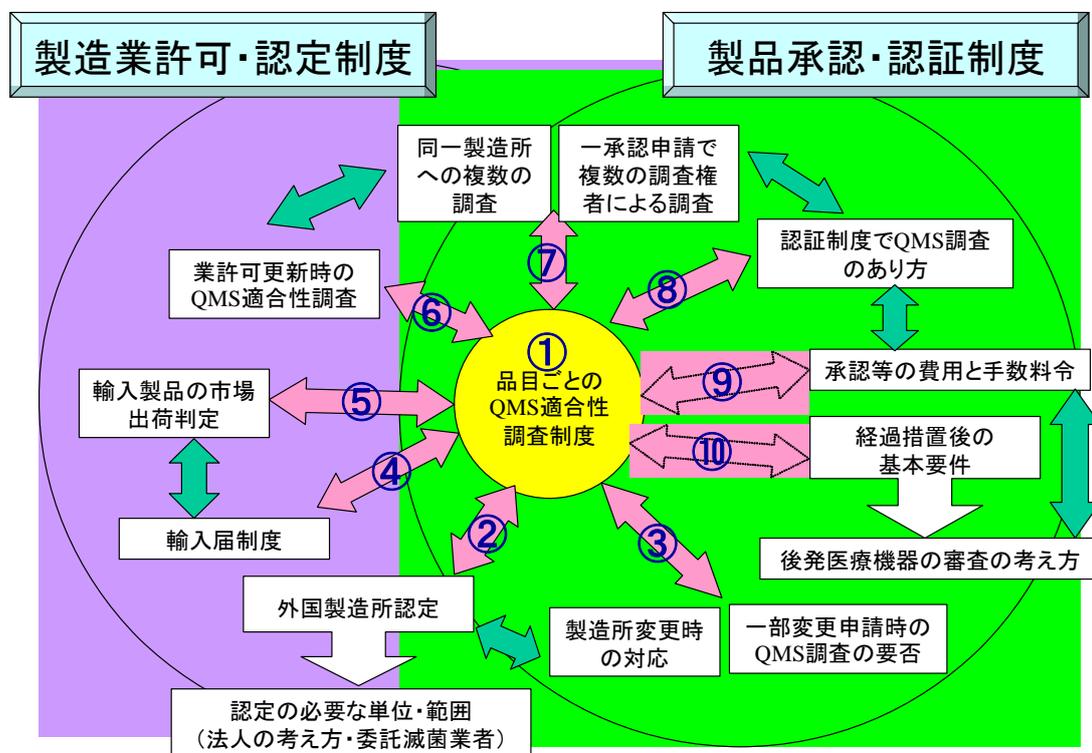
1) 品質マネジメントシステムのあり方

平成 17 年 4 月から施行された改正薬事法の大きな骨格として、医療機器における国際的な品質マネジメントシステムである ISO 13485 がその製造・品質管理基準として導入され、国際整合が図られたことは、本邦の医療機器行政のグローバルな取組みとして国際的に高く評価されるものである。

この品質マネジメントシステム(以下、「QMS」と呼ぶ)は、医療機器の製造所において医療機器を製造するに足る、人的資源・インフラストラクチャーや構造設備を具備することを経営者がコミットし、一連の設計・開発プロセスを通じて、設計要求に合致した医療機器を具現化(製品実現)するための要求事項を標準化したものである。

しかしながら、我が国にはこの QMS の概念が正しく導入されているとは言い難く、現在、QMS の承認要件に係る品目ごとの QMS 適合性調査制度が、「デバイスラグ」を生む最大の要因のひとつになりつつある。また、海外製造所認定や承認・認証制度との関連において生じる問題も少なくない。下図は「品目ごとの QMS 適合性調査制度」を取り巻く問題をまとめた相関図である。

品目ごとのQMS適合性調査制度を取り巻く諸問題相関図



① 品目ごとのQMS適合性調査制度

クラス分類により同一製造所において複数のクラスに関する製品を製造している場合、重複した品質システムの調査、複数製造販売業者から委託製造している製造所における重複調査等、本来の国際整合されている品質システム概念から乖離している。

② 外国製造業者のQMS適合性調査

例えば、滅菌業者の協力が得られず QMS 調査資料の提出ができないため、審査が終わっても承認が下りない。QMS 調査が必要な範囲(製造方法欄の記載要領)についての明確なコンセンサスが確立していない。

③ 製造所変更時の対応や一部変更申請時のQMS調査の要否

製造所の移転や変更が発生した場合、関連する品目ごとに一変申請や変更届が必要となり負担が大きく、品質を含む製品自体に変更がなくとも作業が完了する間の在庫確保を強いられる。また、一変申請時の品目ごとの QMS 調査の要否の判断根拠が明確にされておらず、品目審査がある程度進まないと言判断がなされないことから、承認の遅延に繋がっている。

④ 輸入届制度

外国製造業者の認定に係わる問題として、品目ごとの輸入届書を提出する際の添付資料として、関連する外国製造業者の認定証の写しが求められるが、他社が製造販売業者として当該製造所の認定を代行した場合、多くの場合その認定証の写しを入手できず、輸入届書が提出できない。

⑤ 輸入製品の市場出荷判定の問題

国内外を問わず品目ごとに QMS 適合性調査を求めるにも関わらず、輸入品に関しては、海外製造所での出荷判定を認めておらず、国内に必ず製造業者を設定する必要が生じる。

⑥ 業許可更新時の QMS 適合性調査の問題

品目ごと、製造工程に基づく製造所ごと、調査権者ごとの QMS 適合性調査更新申請が必要となり、作業が煩雑化する。

⑦ 製造所・品目ごとに複数の調査権者による調査実施の問題

QMS 定期調査は、調査権者が異なるごとに同一製造所に対し、複数種類の調査が必要となる。また、クラス II、III の承認申請では、一品目で異なる調査権者による複数の QMS 調査が必要になる。その監査手法(要求事項)・調査期間は、各調査権者によって全て異なる。

⑧ 認証制度でのQMS調査のあり方

認証品目では、全品目において実地での QMS 調査が行われている。また、認証品目においては、品質システムの構築状況・文書体系の整備状況と、製品実現に係る各ステージでの設計検証にまで踏み込んだ内容について詳細な調査が実施され、承認品目以上に厳しい調査が実施されている。

⑨ 承認等の費用と手数料令

認証基準の無い低リスク機器は、「基準なし」として申請することが定められているが、高リスク品と同等の審査手数料・審査期間が設定されている。

⑩ 経過措置後の基本要件

平成 20 年 4 月以降は、基本要件チェックリスト第 2 章に記載する要件も全て充足することが求められる。

(1) 外国製造業者認定のあり方について

外国製造業者の認定審査に、時期により異なるようだが、6ヶ月以上を要する場合などあり、生産、供給等に厳しい状況が発生し、また、製造販売業者が認定申請等の代行をしているが、その実務的な対応が煩雑である。また、同一製造所に対して複数の認定が与えられる状況にある。本件は承認申請書鑑部分への記載内容と STED 部分での記載内容との関連や、記載することによる審査上の理由が明確でないことに起因している。例えば、FDA も国内外を問わず全ての滅菌業者を登録(register)するが、中身は届出で詳細な資料は求められない。

[外国製造所認定に係る要望・提案]

1. 直ちに着手していただきたい対策：
 - ①「一認定工場＝一認定番号」での運用の徹底
 - ②認定申請から認定までの期間を2週間に短縮
 - ③認定申請中の「システム受付番号」の開示
2. 将来的に必ず実現していただきたい対策(法改正を視野)：
 - ①(名称と住所のみの)登録制とする。

(2) 製造所の QMS 監査のあり方について

QMS 調査は、本来製造所単位での品質システムを確認するものであり、品目のリスクによる考えはないはずである。しかし、現状では、例えば一つの製造所で全てのクラスを製造する場合、最低でも異なる3つの調査権者により定期調査が行われることになる

一方、認証制度においては、多くの登録認証機関で国際的に標準的に実施されている ISO 13485 の監査手法が実践され、行政が行う監査とはその趣を異にしている。

このような背景から、国(PMDA)、都道府県、登録認証機関の各調査権者間で QMS 監査に関する運用に温度差が生じており、結果的にはその調査結果の相互受入れを困難にする原因を生み、異なる指標で重複する QMS 調査が頻繁に行われている実態を招いている。

(3) 品目ごとの QMS 適合性調査制度について

改正法の特徴として承認審査の過程で、「品目に係る QMS に係る適合性調査」を要求することとしたため、製造所の QMS 監査に加え、品目の承認・認証申請の都度、「品目ごとの QMS 調査」と称するプロセスが新たに必要になった。

製造所の「品質システム」が確立しているかを確認するとき、通常製造所の ISO 13485 が確立しているかを確認する。この ISO 13485 は、国際整合している。個々の品目の質は、その品質システムの中で、プロセス管理・検証が行われていることの記録を維持することで、また、承認申請時に提出するデータにより担保される。QMS は、当該製造所が製造する医療機器の品質・有効性・安全性を担保するに足るマネジメントシステムを具備することを求めるものであり、承認・認証申請の都度、そのシステムの根幹自体が大きく変動するものではなく、

申請する品目の製造に必要な資源・文書等の準備は QMS 自体が求める要求事項そのものである。

当該製造所において製造される医療機器について、法の求める QMS が正しく稼動し運用されていることを確認するには、米国や欧州で行われている定期的監査が適切であると考える。

[QMS 適合性調査等に対する要望・提案]

1. 直ちに着手可能な対策：
 - ① 製造所の QMS 調査は、当該製造所の ISO 13485 の適合証明書による書面確認のみとする。
 - ② 同一品目の一変においては、施行規則 53 条の規定に基づき、薬食監麻発第 0330001 号(平成 17 年 3 月 30 日)第 2 の 5 の(1)及び(2)の規定以外の変更について、QMS 適合性調査は不要とする。
 - ③ 認証機関相互の受け入れを明確化するとともに調査権者(三者)間の調査結果を相互に受け入れる。
2. 近い将来実現していただきたい対策(法改正を視野)：『品目ごと』の QMS 適合性調査という概念自体を廃していただきたい。つまり、製造所単位の定期調査のみとし、QMS 調査を第三者認証機関に統合し、海外で行われている定期的監査結果を受け入れる。

2) 後発医療機器承認審査に係る事項(経過措置期間終了後)

基本要件第 2 章以降が求める要件の中には、適合性評価の方法等で旧法にはない新しい要求事項が含まれる。旧法下で製造、販売されている医療機器やそれらの改良・類似医療機器においては、過去の使用実績および市販後安全性情報により特に大きな問題がない限り、新たな試験を行う必要は特にないと考える。

また、経過措置後のいわゆる後発品の承認審査には、FDA が採用している substantially equivalency(実質的同等性)の考え方を導入すべきと考える。

医療機器は、医薬品と比較してライフサイクルが短く改良・改善が命であるので、このような問題を放置し続ければ、新しい医療機器の医療現場への提供を遅らせ、さらなるデバイスラグを増長し、日本の国際競争力を脆弱化することが懸念される。

[経過措置後の後発医療機器承認審査に係る要望・提案]

1. 旧法下で設計開発・設計検証が終了している医療機器の基本要件適合性確認については、次のいずれかの確認手法を認める。
 - ①類似及び同等性を有する医療機器との比較検討による適合性の検証
 - ②使用実績数及び市販後安全性情報による総合的な適合性の検証
 - ③その他、製造販売業者において実施されるリスクマネジメント手法等による適合性の検証
2. いわゆる後発品の承認審査には、「実質的同等性」の考え方を導入する。

3) 承認申請費用と手数料令

認証基準の無い低リスク機器は、「基準なし」として申請することが定められているが、高リスク品と同等の審査手数料・審査期間が設定されている。ガイダンスの導入や実質的同等性を考慮した審査の導入検討を機に手数料令の変更を要望する。

[承認申請費用と手数料令に係る要望・提案]

手数料は、医療機器の「リスク」および「基準またはガイドラインの有無」が算定根拠になると考えられる。これらは、審査に関わる手間に比例していると考えられるので、その前提において、次の点につき手数料令の改定を要望する。

- ① 低リスク機器で承認基準なし(認証基準なし・クラスⅡ管理医療機器)の審査手数料は、「基準あり臨床なし」より低い価格設定とする。
- ② 高リスク機器(ただし、臨床不要)で承認基準はないが、ガイドラインが存在する場合の審査手数料は、「基準あり臨床なし」に近い価格設定とする。

承認審査のあり方に関して、2)の後発医療機器の審査のあり方から新たな手数料として、基準の有無だけではない算定根拠の導入を要望する。

- ③ 実質的同等性を考慮した手数料の設定。

4) 認証品の審査のあり方等第三者認証制度に係る課題

第三者認証機関による認定制度においては、その機関ごとの審査のばらつきや承認とは異なる承継ができない問題、QMS の考え方の総合機構との差等、さらには定期監査等の重複、レベルの差、認証基準改正等様々な問題が山積している。

[第三者認証制度に係る要望・提案]

1. 直ちに着手可能な対策： 個別データによる審査に依らず、基本要件のチェックリストに記載された基準に従って適合性を確認していくような審査に関するガイドを明確に指示する。
2. 近い将来着手していただきたい対策：
 - ① 承認と同じように承継を可能とする。

5) JIS の取扱い

JIS 改定に関するルールが明確ではない。基本要件における JIS 等は参照基準であるが特に認証基準に至るとバインディングとなる。JIS の変更に伴いその対応が懸念される。

[JIS の取扱いに係る要望・提案]

23 条基準の場合には、基本要件のチェックリストにおいて運用できるよう、実務的に可能な範囲としていただきたい。移行期間における旧 JIS が参照可能な取り組みを検討願いたい。

また、安全性に関する規格の変更とその他の変更により扱いを変えるべきであるとする。変更内容により移行期間のあり方を検討願いたい。

IV. 回収関連

PMS 委員会とQMS 委員会合同で回収報告のあり方を検討しているが、製品の不具合等があった場合、海外製造元で調査検討・リスク評価の上で決定・実施される措置が、国内ではより厳しい措置を求められることがある。特に海外では使用中止を案内する情報提供で済む場合にあっても国内では回収を求められることがある。

海外ではリスクに応じて対処法、実施期間、実施効果チェックを決定しているが、国内では一律的に回収と言われる観があり、国内でも海外と同様にリスクに応じた対応が必要と考える。

よって、体外診断用医薬品に問題が生じた場合、その特性を考慮した適切な対応を

[体外診断用医薬品における回収に係る要望・提案]

現在の医薬品等の回収についての通知では、安全性、有効性、品質に問題があれば全て回収を求められてしまうため、体外診断用医薬品にあっては、事象の内容とそれに伴うリスク評価等を勘案の上で、回収の有無、クラス分類の判断及び回収品の措置が適切に対応できるよう、通知の改正を行っていただきたい。

お願いしたい

V. 安全関連事項

1) 添付文書の電子化に伴う添付文書のあり方

添付文書のあり方に関しては医薬品と同じ並びで普及をしてきた。ホームヘルスのように使用する機器が医療機関ではない場合の扱いが検討されているが、従来の医薬品と同じにするには、機械や電気を扱う関係上無理があり、また他の法律による表示の要求もある(JISによる表示等)。

また、医療機器は医薬品とは大きく異なり、改良の連続である。従って、購入した時点で添付されていた添付文書の内容はその後の安全性確保措置等により変化している。しかしながら、現在の紙による添付文書による情報提供や製造販売業や販売業への委託による医療機器情報担当者による直接訪問による手段だけでは本来の安全性の確保ができないのは自明である。また、例外措置はあるものの、医療機関においていわゆる紙爆弾になることも懸念しなければならない。

医療法の改正により、医療機関における管理が変わり、これら安全性に関する管理が強化された。しかしながら、添付文書は医療機器を購入しない限り最新の状況は把握できない。PMDAにおける各種HPによる情報提供があるが、これらの充実が必要である。このような状況の変化において、添付文書の電子化が進まない状況がある。この電子化の推進に関して抜本的な施策が求められる。

[添付文書の電子化に伴う添付文書のあり方に係る要望・提案]

紙による添付文書制度から電子による添付文書も可能とする制度へ変更し、紙のみによるいわゆる添付文書の発行は家庭用専用機器等に限定するよう仕組みを変更することを提案する。

電子情報を利用する際の医療機関におけるインセンティブや製造販売業者のインセンティブ(例えば顧客通知の一手段となりうる)を合わせて検討願いたい。

電子化することにより、医療現場では最新の状況が電子情報からダウンロードでき紙による情報管理が必要な場合、いつでも印刷して保管ができる。また、現在のPMDAが行っているプッシュ型の情報提供システムの活用により、さらにタイムリーな情報提供となる。

VI. 業態関連事項

1) 総括製造販売責任者の資格の見直し

総括製造販売責任者の資格に関しては、改正時に議論をしたが、現実的には法律に記載されている資格要件を満たすことは難しいことがある。本来、この責任者に求められる要件は専門性であり学歴が全てとは言い切れない。特に医療機器の場合は技術革新が極めて速いため、教育機関等で履修する専門教育よりも実務で習得する知識の方が重要であることが多い。安全管理責任者や品質保証責任者等の協力のもとに総合判断を行うことが求められているのであり、各種マネジメント能力も問われる。従って、単に学歴による専門性のみが重視されることは、実務的な安全性の確保や組織としての安全性確保の観点からかえって問題であると考えられる。

[総括製造販売責任者の資格に係る要望・提案]

総括責任者の資格に修理業の講習の受講等の受け入れや学歴や品質等の業務経験から当該製造販売業者の責任のもとで任命できるよう緩和措置を要望する。

2) 電子申請に関する件

FD 申請やオンライン申請等電子化に伴う施策が存在するがその使用状況が悪い。業界内での検討を行い、問題点の指摘等を行っているが、現在のシステムのうち一部を使用し、限定した電子化とするか、新たなシステムを構築する必要があるとの結論に達した。本来、現在 TF で検討している申請期間短縮に効果があるはずであるが、審査のワークフローとはリンクしていないのが現状である。

[電子申請に係る要望・提案]

電子申請に関する申請ソフトの全面見直しに着手することを提案する。

VII. その他

継続して検討を依頼している案件として

1) 輸入に関わる事項

III の④にて記載してあるが、輸入に関する一連の事務手続きに関して協議がされていないので、実務的な協議を行いたい。輸入業務に関わる時間が以前よりかかるようになっている。

2) DB の構築の件

PMDA における各種データの機能的な構築による DB の構築に関する青写真の提示を求めているが、いまだ実行されていない。電子申請や不具合報告等 IT 化の促進において効果的な DB 化を行うことで、企業や業界への問い合わせや統計、分析等実効的にできる。機構の中期計画に効果的な DB 構築に関する計画を提示願いたい。

3) 工学系の審査員や安全対策関連の人員強化

審査官、安全対策等における工学系の専門家の充実を計画的に行ってほしい。計画値に至っていない。

4) 定期報告(厚生労働大臣指定)対象品目

いまだに、厚生労働大臣指定の定期報告指定品目がないが、同一事象が繰り返し起きている不具合に関しては規制側と報告側双方で合理的な方法であると思われるので検討をお願いしているところである。もし、現状でも対象がないとするならば、あり方を再検討すべきではないか。

以 上